

Berndt Birkner

Untersuchungen zur Frage eines lokalen,
insulinähnlichwirkenden Muskelfaktors:
Der Muskelstoffwechsel
und das Verhalten der arterio-venösen Differenzen
von immunologisch meßbarem Insulin
während kurzfristiger Muskelarbeit sowie der Einfluß
der Milchsäure auf den Stoffwechsel
der ruhenden Muskulatur

1974



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der II. Medizinischen Klinik der Universität München

Direktor : Prof. Dr. med. E. Buchborn

Untersuchungen zur Frage eines lokalen, insulinähnlich-
wirkenden Muskelfaktors : Der Muskelstoffwechsel und das
Verhalten der arterio-venösen Differenzen von immunologisch
meßbarem Insulin während kurzfristiger Muskelarbeit sowie
der Einfluß der Milchsäure auf den Stoffwechsel der ruhenden
Muskulatur.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Berndt Birkner

aus München

MCMLXXIV

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität
München

Berichterstatter : Priv.Doiz. Dr.med. P. Dieterle

Mitberichterstatter : Prof. Dr.med. E. Buchborn

Dekan : Prof. Dr.med. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung : 25. JUNI 1974



Meinen Eltern

Herrn Priv.Doiz. Dr.P.Dieterle danke ich für die Überlassung des Themas. Ebenso möchte ich mich für die großzügigen Arbeitsmöglichkeiten, die mir gegeben waren bedanken. Darüberhinaus möchte ich mit Dankbarkeit die Bereitschaft meines Doktorsvaters zur Diskussion und Unterstützung bei der wissenschaftlichen Abhandlung dieses Themas hervorheben.

Ebenso sei die technischen Hilfestellung von Frl.Vaitl und Herrn Henner dankbar erwähnt.

Für die fototechnische Ausarbeitung der Zeichnungen möchte ich Frl.Haag danken.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Liste der Abkürzungen	3
I. Einleitung	5
1. Methoden	8
1.1 Unterarmmethode zur Bestimmung des Muskelstoffwechsel	8
1.2 Durchblutungsmessung	12
1.3 Substratbestimmungen	13
1.3.1 Glukose	14
1.3.2 Laktat	15
1.3.3 Pyruvat	16
1.3.4 Freie Fettsäuren (FFS)	16
1.3.5 Glycerin	17
1.3.6 β -Hydroxy-Butyrat	18
1.4 Immunologisch meßbares Insulin (IMI)	18
II. Untersuchungsgut und Versuchsanordnung	19
2.1 Probandenauswahl und bestimmte Parameter bei Untersuchungen zum Muskelstoffwechsel während kurzfristiger Arbeit	19
2.2 Probandenauswahl und bestimmte Parameter bei Untersuchungen über die Einwirkungen von Milchsäure auf den Stoffwechsel der ruhenden Muskulatur	21
III. Ergebnisse zum Muskelstoffwechsel während Arbeit und während Milchsäurezufuhr	23
1. Arbeitsbelastungen	23
1.1 Arbeit, Arbeitsdauer, Leistung	23
1.2 Durchblutung	24

1.3	Muskelstoffwechsel	25
1.3.1	Kohlenhydratstoffwechsel	25
1.3.1.1	Glukose	25
1.3.1.2	Laktat	28
1.3.2	Fettstoffwechsel	31
1.3.2.1	Freie Fettsäuren	31
1.3.2.2	Glycerin	34
1.4	Verhalten von Insulin	36
1.5	Besprechung der Ergebnisse zu den Untersuchungen während kurzfristiger Muskelarbeit	39
2.	Einfluß von Milchsäure auf den Stoffwechsel der ruhenden Muskulatur des Menschen	44
2.1	Durchblutung	44
2.2	Muskelstoffwechsel	45
2.2.1	Kohlenhydratstoffwechsel	45
2.2.1.1	Glukose	45
2.2.1.2	Laktat	48
2.2.1.3	Pyruvat	51
2.2.2	Fettstoffwechsel	53
2.2.2.1	Freie Fettsäuren	53
2.2.2.2	Glycerin	56
2.2.2.3	β -Hydroxy-Butyrat	58
2.3	Verhalten von Insulin	60
2.4	Besprechung der Ergebnisse über den Einfluß von Milchsäure auf den Stoffwechsel der ruhenden Muskulatur des Menschen	62
IV.	Generaldiskussion	66
V.	Zusammenfassung	72
VI.	Literaturverzeichnis	73
	Lebenslauf	81

Liste der Abkürzungen

ADP	Adenosindiphosphat
ATP	Adenosintriphosphat
β -HOB	beta-Hydroxy-Butyrat
FFA	Free Fatty Acid
FFS	Freie Fettsäuren
IMI	Immunologisch meßbares Insulin
LDH	Laktatdehydrogenase
NAD	Nicotinamid-Adenin-Dinucleotid
NADH	Reduziertes Nicotinamid-Adenin-Dinucleotid
NADP	Nicotinamid-Adenin-Dinucleotid-Phosphat
VK	Variationskoeffizient

I. Einleitung

Die Muskulatur , in ihrer Gesamtheit das größte Organ des menschlichen Körpers, bestimmend für Gestalt und Motorik, Regulator in Statik und Dynamik des Menschen, Ausdrucksmittel der psychischen und physischen Konstitution, stellt nicht mehr alleine das Forschungsgebiet der Physiologie dar, sondern rückt immer mehr in den Blickpunkt der physiologischen Chemie. Durch die Erkenntnisse in den biochemischen Vorgängen der Energielieferung für die Muskelzelle wurden die physiologischen Vorgänge verständlicher.

Auf diesen physiologischen und biochemischen Vorkenntnissen basierend, werden seit langem in unserem Labor klinische Versuche zur Substratlieferung und Substratverwertung in der ruhenden und arbeitenden Muskulatur unternommen (Dieterle 1970, Banholzer 1971, Gmeiner 1972). Es zeigte sich dabei, daß, analog zu anderen Autoren (Hultmann, Bergström, Issekutz Rabinowitz, Zierler, Butterfield, Keul, Wahren, u.a.) sowohl die ruhende als auch die arbeitende Muskelzelle ihren Energiebedarf durch die oxidative Verbrennung von Glucose und unveresterten oder freien Fettsäuren deckt. Während Arbeit erfährt die Aufnahme dieser Substrate eine von der Arbeitsintensität abhängige Steigerung. Der Mechanismus der vermehrten Substrateinschleusung in die arbeitende Muskulatur ist bislang nicht eindeutig geklärt. Viele Untersuchungen deuten daraufhin, daß ein von der arbeitenden Muskulatur gebildeter oder freigesetzter Faktor für diese vermehrte Substrateinschleusung verantwortlich zu machen ist. Auf

einen derartigen lokalen, von der Muskulatur produzierten Faktor wiesen erstmals Goldstein und Mitarbeiter hin. Später konnten Saunders und Mitarbeiter zeigen, daß bei gleichzeitiger Untersuchung eines Ruhe- und eines Arbeitsbeines die Glucoseaufnahme nur in das Arbeitsbein erhöht wird. Experimente von Hultmann und Bergström erbrachten bei gleichbleibendem Glycogengehalt am Ruhebein einen totalen Abbau des Glycogengehaltes im Arbeitsbein nach erschöpfender Belastung und andererseits aber in der Erholungsphase eine überschießende Wiederauffüllung der Glycogenreserven am Arbeitsbein; ein Befund, den die Autoren ebenfalls auf einen lokalen Faktor zurückführten. Diese zitierten Untersuchungen machten von vorneherein eine systemische Erhöhung im Blut, d.h. also eine pankreatische Mehrsekretion unwahrscheinlich. Tatsächlich konnte in den letzten Jahren gezeigt werden, daß die Insulinsekretionsrate des Pankreas sich nicht nur nicht erhöht, sondern sogar vermindert (Kris et al. 1966, Reinheimer et al. 1968, Franckson et al. 1971). Nach diesen Untersuchungen schien es also, daß Insulin für den vermehrten Substrateinstrom in die Muskulatur keine Rolle spielt. Andererseits gibt es tierexperimentelle Studien und auch Untersuchungen am Menschen, die darauf hindeuten, daß bei völliger Abwesenheit von Insulin ebenfalls kein Einstrom von Glucose in die Muskulatur erfolgt. So berichteten Moxness und Mitarbeiter, daß am pankreatektomierten, also insulinlosen Tier, durch Muskelarbeit keine Blutzuckersenkung zu erzielen war. Ähnliche Ergebnisse liegen für den Menschen vor (Cahill 1972, Whicelow et al. 1968). Es ergab sich also das Dilemma, daß einerseits Insulin auch für den Glucosetransport bei Muskelarbeit notwendig ist, daß aber andererseits die Insulin-

sekretion aus dem Pankreas sogar vermindert ist. Wir wissen heute, daß Insulin an das Gewebe gebunden werden kann und daß dieses fixierte Insulin noch längere Zeit seine Wirkung entfalten kann (Kono et al.1969, Rasio et al.1969, Cuatrecasas et al.1972). Diese Insulinfixation ans Gewebe konnte beispielsweise in vitro am Fettgewebe und auch an der Muskulatur durch Zugabe von Antiinsulinserum zum Medium durch nachfolgende verminderte Glucoseaufnahme nachgewiesen werden. Eine Freisetzung dieses ans Gewebe gebundenen Insulins konnte später Rasio und Mitarbeiter auch in vivo zeigen. Eine Freisetzung von peripher gebundenem Insulin beispielsweise durch Muskelarbeit könnte aus dem oben besprochenem Dilemma führen. Wir stellten uns deshalb die Aufgabe, das Verhalten der arterio-venösen Insulinspiegel vor , während und nach einer kurzfristigen Arbeit zu untersuchen.

Die bislang beschriebenen Vorstellungen beruhen auf der Überlegung , daß möglicherweise Insulin lokal durch den Faktor Muskelarbeit aus einer Gewebsfixation gelöst wird und danach seine biologische Wirkung entfaltet. Es war jedoch auch eingangs die Rede davon , daß die vermehrte Substrataufnahme möglicherweise durch einen in der Muskulatur selbst produzierten Faktor induziert ist. Das quantitativ bedeutungsvollste Produkt des arbeitenden Muskels ist die Milchsäure . Milchsäure entfaltet in vitro eine Reihe von insulinähnlichen Effekten : Am Fettgewebe wirkt Milchsäure antilipolytisch und lipogenetisch (Dieterle et al.1971), an der Muskulatur bewirkt Milchsäure einen vermehrten Glucoseeinstrom und eine erhöhte Glycogensynthese im Muskelgewebe (Dieterle et al.1971). Darüberhinaus bewirkt

Milchsäure an der Muskulatur in vitro eine Lipolyse, die jedoch nur zu einer Freisetzung von Glycerin führt, während die gleichzeitig freiwerdenden Fettsäuren in der Muskulatur zurückbehalten und offensichtlich verbrannt werden (Dieterle u. Mitarbeiter). Die mannigfaltigen, zum Teil insulinähnlichen Wirkungen der Milchsäure veranlaßten uns, den Einfluß von intraarteriell verabfolgter Milchsäure auf den Stoffwechsel der ruhenden Muskulatur des Menschen zu untersuchen.

1. Methoden

1.1 Unterarmmethode zur Bestimmung des Muskelstoffwechsel

Viele Wege sind zur Untersuchung des Muskelstoffwechsels am Menschen beschritten worden. Prinzipiell sind zwei Methoden zu unterscheiden :

1. Die Belastung des gesamten Organismus auf dem Fahrradergometer (Reinheimer, Pruett, Keul, Doll)
2. Die Belastung nur einer Extremität , entweder des Beines oder des Armes, im besonderen des Unterarmes. (Bergström, Hultmann, Butterfield, Jorfeldt, Wahren, Zierler)

Wie bei vergleichbaren Untersuchungen (Dieterle C. , Dieterle et al. 1972) entschieden wir uns für die Unterarmmethode. Ein großer Vorteil besteht in dem hohen Muskelgewebsanteil im Vergleich zum Unterhautfettgewebe. Die Muskulatur läßt sich in eine laterale Gruppe, bestehend aus den langen Handextensoren mit dem M. Supinator und eine mediale Gruppe der langen Handflexoren mit dem M. Pronator teres gliedern. Gleichzeitig läßt die Gefäßversorgung einen guten Zugang zu arteriellem Zufluß und venösem Abfluß zu. Darüberhinaus

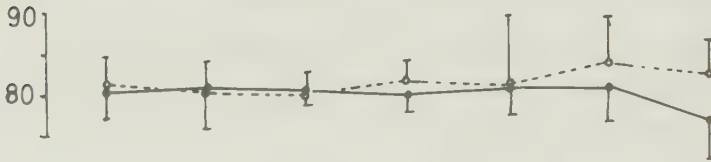
sorgt eine geringe Anzahl von Anastomosen im Gefäßsystem für einen direkten Abfluß aus dem tätigen Muskelgebiet und ermöglicht so eine genauere Bestimmung der Substratveränderungen im untersuchten Muskelbezirk. Systemische Beeinflussung der Meßdaten oder Rezirkulation konnten wir ebenso wie andere Autoren (Garrat et al. 1972, Jorfeldt et al.1970, Andres et al. 1962) nicht beobachten.

Um dennoch soweit wie möglich Störfaktoren von seiten minder-durchbluteter und inaktiver Gewebe z.B. des Unterhautfettgewebes auszuschließen, entnahmen wir die venösen Blutproben aus einem Polyäthylenkatheter , der in einer tiefen Vene bis zum Stop vorgeschoben worden war. (mittlere Tiefe 6.44cm) Die Gewinnung arteriellen Blutes kann an zwei Stellen vorgenommen werden . Es eignet sich sowohl die A. brachialis , als auch die A. femoralis zur Punktion. Wir führten die Punktionen jeweils mit einer starren Kanüle mit Mandrin durch . Der Vergleich beider Methoden erbrachte keine signifikanten Unterschiede. Für die Hauptenergielieferanten Glucose und freie Fettsäuren konnten wir nahezu identisches Verhalten feststellen (Abb.1 und Abb.2). Die Stoffwechselmetaboliten beta-Hydroxybuttersäure und Brenztraubensäure zeigten ebenfalls keine deutlichen Unterschiede, wenngleich die Laktatinfusion zum Beispiel im Verhalten der beta-Hydroxybuttersäure bei Blutentnahme aus der A. brachialis zu stärkeren Verschiebungen führte (Tab.1 und Tab.2).

Während bei Arbeitsversuchen eine Brachialispunktion keine Beeinträchtigung bedeutet, entfiel bei i.a. Infusion eine Blutentnahme im Laufe der Infusion. Das konstante arterielle

Verhalten und eine Paralleluntersuchung zeigten uns jedoch, daß eine Mittelung aus dem vorangegangenen und dem nachfolgenden Wert gerechtfertigt war.

mg%



GLUCOSE

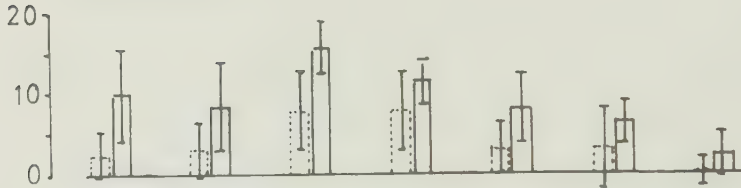


Abb.1: Mittlere arterielle BZ-Konzentrationen ($\bar{x} \pm s$) bei Femoralis- (gestrichelte Linie) und bei Brachialispunktion (durchgezogene Linie). Darunter Vergleich der mittl. arterio-venösen Diff. beider Methoden (gleiche Symbolik).

FFS

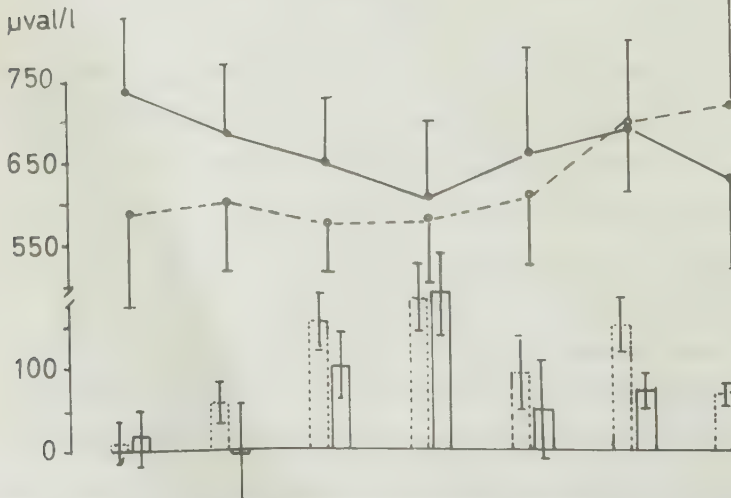


Abb.2: Vergleich für freie Fettsäuren. Symbolik siehe oben.

Tab.1 : β -Hydroxybuttersäure (mg%)

min.	-15'	0'	2.5'	5'	11'	17'	23'
Art.	fem	brach fem	brach fem	brach fem	brach fem	brach fem	brach fem
	2.79	0.63	2.03	0.63	0.93	0.51	0.93
	0.38	3.89	0.76	4.27	0.93	0.88	0.67
	0.63	3.17	0.59	2.40	0.59	0.29	0.59
	0.34	6.05	0.59	4.90	0.51	0.27	---
						6.01	---
$\bar{x}$	1.035	3.435	0.993	3.050	1.010	2.955	0.730
s	1.019	1.935	0.603	1.673	0.524	1.945	1.328
A-V	0.01	0.59	-0.25	0.17	0.28	0.80	0.16
	-0.25	1.31	-0.08	1.65	-1.30	0.12	-0.30
	0.29	0.99	0.25	-0.21	0.43	-1.80	-2.73
	0.30	1.45	0.13	-0.43	---	0.94	---
$\bar{x}$	0.088	1.085	0.013	0.295	-0.20	0.200	-0.05
s	0.227	0.331	0.192	0.811	0.783	0.211	0.147

Tab.2 : Pyruvat (mg%)

Art.	fem	brach fem	brach fem	brach fem	brach fem	brach fem	brach fem	brach fem	brach fem	brach fem	brach fem	brach fem	brach fem	brach fem
	0.17	1.26	0.46	1.06	0.56	0.95	0.24	0.83	0.50	1.06	0.17	0.30	0.13	0.17
	0.0	1.06	0.20	0.56	0.03	0.51	0.06	0.46	0.06	1.16	0.06	0.50	0.33	1.00
	0.46	0.88	0.37	1.16	0.06	0.97	0.30	0.73	0.06	0.94	0.0	1.00	0.03	0.33
	0.46	1.10	0.63	0.17	0.16	0.18	--	0.20	--	--	0.43	0.60	--	--
$\bar{x}$	0.273	1.062	0.415	0.738	0.203	0.653	0.200	0.556	0.207	1.053	0.165	0.600	0.163	0.500
s	0.197	0.139	0.155	0.399	0.211	0.329	0.102	0.246	0.208	0.091	0.165	0.255	0.125	0.360
A-V	-0.49	0.47	0.39	0.27	0.23	0.17	-0.49	0.07	0.0	0.86	-0.49	-0.46	-0.63	-0.13
	0.07	-0.56	0.20	0.04	-0.30	0.05	-0.13	0.63	-0.16	0.46	-0.16	-0.23	-0.07	0.60
	0.46	-0.23	0.17	0.29	-0.47	0.16	-0.43	0.43	0.07	-0.56	-0.37	0.40	-0.13	-0.10
	-0.23	0.47	-0.16	-0.63	-0.54	-1.15	-0.46	-0.05	--	--	-0.33	0.07	--	--
$\bar{x}$	-0.05	0.038	0.150	-0.01	-0.27	-0.19	-0.38	0.045	-0.03	0.25	-0.34	-0.06	-0.28	0.123
s	0.354	0.448	0.198	0.373	0.301	0.555	0.144	0.600	0.096	0.598	0.118	0.323	0.251	0.337

Als Variable im System des Unterarmmodelles wählten wir einmal die mechanische Arbeitsbelastung , zum anderen Mal die intraarterielle Milchsäure-Infusion. Die Arbeitsbelastung besteht, wie auch von anderen Autoren berichtet, in einer periodischen Kontraktion der Hand(Butterfield, Zierler). Dabei lassen sich jeweils Kontraktionsstärke und Frequenz je nach Leistungsvermögen der Testperson variieren. Bei der arteriellen Punktion ist auf sorgfältige Kontaktvermeidung mit dem N. ulnaris zu achten. Für die Untersuchung der Einflüsse beider Parameter eignet sich das Unterarmmodell hervorragend.

1.2. Durchblutungsmessung

Substratveränderungen eines definierten Gewebsbezirkes sind nur unter Einbeziehung der in diesem Gewebe herrschenden Durchblutung zu erheben(Zierler et al.). Hierbei stellt sich eine Nettogewebsaufnahme oder-abgabe als Produkt aus arteriovenöser Differenz und Durchblutung dar.

Während uns zur Bestimmung der Plasmawerte hochspezialisierte Meßmethoden (Abs. 1.3.1 - 1.3.6) zur Verfügung stehen , lassen sich exakte Angaben über die Durchblutung beim Menschen schwer machen.

Unblutige Methoden , wie sie die Methode nach Lindbjerg darstellt, lassen dennoch eine genaue Beurteilung der relativen Durchblutungsänderung zu. In unserem Labor wird seit langem (Dieterle 1970, Gmeiner 1972) erfolgreich mit dieser Methode gearbeitet.

Das Prinzip der Methode beruht auf der Verdünnung eines

radioaktiv markierten Indikators(Xenon¹³³), der sich in einem homogenen Gewebe gleichmäßig verteilt. Mittels eines Zählrohres wird die Gammastrahlung aufgefangen und auf einem Schreiber fortlaufend registriert. Je nachdem, wie sich die Durchblutung verändert, sendet der Indikator von seinem Injektionsort mehr oder weniger Impulse aus. Die Integration der resultierenden Kurve stellt das Maß der Durchblutung dar. Da Xenon vollständig über die Lunge abgeatmet wird, ist eine Rezirkulation nicht möglich.

Fehlerquellen dieser Methode liegen in der Auswahl des Injektionsortes und der exakten Applikation des Indikators. Als Leitmuskel zur Bestimmung der Durchblutung diene uns der M.brachioradialis. Da dieser Muskel nicht voll an der Muskelarbeit teilnimmt, liegen die tatsächlichen Werte höher als die gemessenen. Eine weitere Verfälschung der Ergebnisse erhält man , wenn die Testdosis in ein anderes Gewebe injiziert wird z.B. Fettgewebe. Da diese Gewebe meist nur geringe Durchblutungsschwankungen aufweisen, erhält man falsch negative Werte. Zudem ist für eine Gewebeart nur immer ein Verteilungskoeffizient gültig, der in der mathematischen Auswertung berücksichtigt werden muß.

1.3. Substratbestimmungen

Die Substrate des Kohlenhydratstoffwechsels und des Fettstoffwechsel wurden aus dem Vollblut bzw. aus dem Plasma bestimmt. Das Blut wurde über die Katheter in Glasspritzen abgezogen und in Zentrifugengläser umgefüllt. Davon wurde

1ml sofort in 3ml eisgekühlter vierprozentiger Perchlorsäure präzipitiert und darin belassen, um eine konstante Temperatur zu gewährleisten. Blutproben und Präzipitat wurden bei 3000g 5-7 Minuten lang zentrifugiert. Der Überstand des Präzipitats wurde mit fünfprozentiger Kalilauge auf einen pH im neutralen Bereich zurücktitriert. Volumenänderungen wurden mit einem Korrekturfaktor berücksichtigt.

1.3.1 Glucose

Die Bestimmung der Glucose erfolgte nach dem von O. Warburg 1935 entwickelten Prinzip des optischen Testes, mit der Methode nach Slein und Cori. Das Prinzip des optischen Testes beruht auf der Absorption von Licht im Bereich von 300 - 400nm durch an enzymatischen Oxydoreduktionen beteiligten Coenzymen (NADH , NADPH). Die mathematische Grundlage zur Berechnung der Konzentrationen bildet das Lambert-Beer'sche Gesetz $E = e \times c \times d$.

E = Extinktion

e = Extinktionskoeffizient

c = Konzentration

d = Schichtdicke

Aus der Umformung erhalten wir : $c = \frac{E}{e \times d}$

e und d stellen Konstanten dar, E ist die mit einem Spektrallinienphotometer gemessene Extinktion.

Die für die Glucosebestimmung notwendige enzymatische Reaktion unter Beteiligung von Coenzymen stellt die Oxydation von Glucose-6-Phosphat in 6-Phospho-Gluconolacton dar.

Vorbedingung ist die Phosphorylierung der freien Glucose durch Hexokinase unter Mitwirkung von ATP. Proportional

zur umgesetzten molaren Menge Glucose-6-Phosphat entsteht NADH. Unter der gewählten Voraussetzung des Enzymüberschusses läuft die Reaktion vollständig ab. Das Ende der Reaktion wurde mit einem Schreiber kontrolliert.

Die Reagenzien wurden Boehringer Testpackungen entnommen. Der Variationskoeffizient unserer Methode lag zwischen 1 - 2%.

1.3.2 Laktat

Geeignete enzymatische Reaktionen gestatten es, Laktat im Photometer zu bestimmen. Wir wählten die Methode nach Czock und Lamprecht.

Die Indikatorreaktion zur Laktatbestimmung ist die Umkehrung der Reduktion von Pyruvat zu Laktat. Da das enzymatische Reaktionsgleichgewicht auf seiten der Laktatbildung liegt, ist bei Umkehrung für die Verschiebung des Gleichgewichtes zu sorgen. Dies geschieht durch Entfernung des Pyruvat durch Hydrazonbildung mittels Hydrazin und Elimination von H^+ unter Bildung von H_2O im alkalischen Milieu.

Bei der Vorbereitung der Proben aus dem Vollblut achteten wir sorgfältig darauf, noch im Plasma befindliche Laktatdehydrogenaseaktivitäten auszuschalten. Durch Aufrechterhalten einer Temperatur um den Gefrierpunkt im Eisbad, ließ sich eine Neubildung von Laktat im Zeitraum zwischen Blutentnahme und Bestimmung verhindern.

Als Testenzyme verwendeten wir Präparate der Firma Boehringer. Die Berechnung erfolgte nach dem Lambert-Beer'schen Gesetz.

1.3.3 Pyruvat

Die Bestimmung des Pyruvat erfolgte aufgrund der von Bergmeyer angegebenen Methode. Die Durchführung entspricht den Verhältnissen , die man in vivo vorfindet. Pyruvat wird durch LDH unter Mitwirkung des Coenzyms NADH zu Laktat reduziert. Die Reaktion läuft wegen der Lage des Gleichgewichtes vollständig zur Bildung von Laktat ab. Die quantifizierbare Abnahme von NADH ist direkt proportional der vorhandenen Menge Pyruvat.

Der Nachteil dieser Bestimmung liegt einerseits in den, im Plasma befindlichen Konzentrationen und damit verbundenen Extinktionsänderungen (Norm 1-2mg%), andererseits in den hohen Ausgangsextinktionen. In diesem Bereich sind Extinktionsänderungen mit einer hohen Fehlerquote behaftet. Die von uns erreichten Variationskoeffizienten lagen bei 15 -25%. Die Berechnung erfolgte nach dem bereits bekannten Gesetz.

1.3.4 Freie Fettsäuren (FFS)

In der Literatur sind zwei Methoden beschrieben : die Titrationmethode nach Dole und die kolorimetrische Methode nach Duncombe. Nach Überarbeitung durch Dieterle et al(1968), diente uns das Prinzip Letzterer als Grundlage der Bestimmung.

Im Gegensatz zu den vorangegangenen Bestimmungsmethoden ist hier die Methode des optischen Testes verlassen worden. Als Maß tritt die Bildung eines kolorimetrisch wirksamen Farbkomplexes auf.

Die Bestimmung erfolgte aus dem , vom Frischblut abzentri-

fugierten Plasma. 0,5ml davon wurden mit 5ml Chloroform und 2,5ml eines Kupferreagenz 30min lang geschüttelt. In dieser Zeit wurden die Fettsäuren extrahiert und in Chloroform gelöst. Eiweiß und nicht gelöste Kupfersalze wurden danach abgesaugt. 3ml des wässrigen, klaren Restes wurden mit Diäthylthiocarbaminat versetzt. Nach Schütteln wurde der entstehende Kupferkomplex im Photometer gegen einen Wasserleerwert bei 436 nm Wellenlänge bestimmt. Die Berechnung erfolgte unter Dreisatzberechnung unter Einbeziehung eines Palmitinsäurestandards, der während der gesamten Meßdauer mitlief.

$$\frac{\text{Extinktion}_{\text{Probe}}}{\text{Extinktion}_{\text{Standard}}} \times \text{Konzentration}_{\text{Standard}} = \text{Konzentration}_{\text{Probe}}$$

Störfaktoren dieser Methode stellen Hämolyse und Hyperlipidämie des Serum dar. Unter Ausschaltung dieser Faktoren ließ sich ein VK von 3 - 4% ermitteln. Der Normbereich der FFS im Blut reicht bis 1000 µval/l.

1.3.5. Glycerin

Glycerin bestimmten wir enzymatisch nach der Methode von Kreutz. Die Bestimmung erfolgte aus dem abzentrifugierten Blutserum, ohne vorangegangene Aufbereitung. Die äußerst komplizierte Reaktion stellt letztlich eine Messung von Pyruvat dar. Dieses entsteht aus zugesetztem Phosphoenolpyruvat und ADP, das in einer zu Anfang stattfindenden Phosphorylierung von Glycerin mit ATP gebildet wurde. Geringe Mengen plasma-eigenes Pyruvat führen zu einer vorher ablaufenden Schleichreaktion, die vor Beginn der Messung

abgewartet werden muß.

Die Berechnung der Konzentration gestaltete sich analog der anderen enzymatischen Methoden.

1.3.6 β -Hydroxybuttersäure

Unsere Bestimmung der β -Hydroxybuttersäure richtete sich nach der von Bergmeyer angegebenen Methode.

Sie besteht in der Dehydrierung von β -Hydroxybuttersäure zu Acetessigsäure. Das Enzym β -Hydroxybutyrat-Dehydrogenase überträgt den Wasserstoff auf das Coenzym NAD^+ . Nach dem Prinzip des optischen Testes läßt sich das reduzierte Coenzym als Maß der vorhandenen Menge β -Hydroxybuttersäure messen. Die Bestimmung erfolgte wie für die anderen enzymatischen Methoden (Laktat, Glucose, Pyruvat,) aus dem aufbereiteten Frischblut.

1.4 Immunologisch meßbares Insulin (IMI)

Die radioimmunologische Bestimmung des Insulins wurde in Anlehnung an die Trennung von antikörper-gebundenem und freiem Insulin durch Dextrangelfiltration nach Genuth mit der Methode von Erhardt et al. durchgeführt.

Von dem gewonnenem Testserum wurden ca. 0,5 - 1ml sofort nach Beendigung der Untersuchung eingefroren. Aus Rationalisierungsgründen wurde die Bestimmung immer in einem Abstand von etwa 4 Wochen durchgeführt. Zusätzlich konnten wir dadurch eine mögliche Interferenz mit markiertem Xenon¹³³ vermeiden($T_{1/2} = 5,7$ Tage). Nach Auftauen der Proben wurde

0,1ml davon mit der gleichen Menge Insulinantikörper inkubiert. Nach zweistündiger Inkubation folgte unter Zusatz von 0,1ml ^{125}J -Insulin eine weitere Inkubation von 5 Stunden Dauer. Anschließend folgte die säulenchromatographische Trennung mit Sephadex G-75 Gel. Durch die beschriebene Inkubation konnte der Meßbereich auf 2 - 40 $\mu\text{E/ml}$ gesenkt werden. Der VK betrug 6%.

An dieser Stelle möchte ich Herrn Dr.Dr. F.Erhardt, der die Bestimmung des Insulins übernahm, meinen besonderen Dank aussprechen.

II. Untersuchungs gut und Versuchsanordnung

2.1 Probandenauswahl und bestimmte Parameter bei Untersuchungen zum Muskelstoffwechsel während kurzfristiger Arbeit

Bei der Auswahl des Untersuchungsgutes achteten wir streng darauf, nur Stoffwechselgesunde unserem Test zu unterwerfen. Denn es ist hinreichend bekannt, daß Enzymopathien wie Glycogenosen, Zuckermalabsorptionssyndrome oder pathologische Veränderungen des Endokriniums wie Akromegalie, Cushing-Syndrom zu Veränderungen der Stoffwechsellage führen. Untersuchungen in diesem Bereich sind jedoch nicht sinnvoll, solange wir mit der Erforschung der physiologischen Verhältnisse zu tun haben.

An die physische Leistungsfähigkeit stellten wir keine bestimmten Anforderungen, ebenso ließen wir eine Altersgruppierung der Probanden fallen (Tab. 3).

Tabelle 3 : Probanden

<u>Name</u>	<u>Alter</u>	<u>Gewicht</u>	<u>Größe</u>	<u>Befund</u>
K.W.	33J.	56kg	1.86m	Petit Mal
K.C.	39J.	73kg	1.72m	Ulcus duodeni
K.A.	49J.	75kg	1.71m	kein path. Befund
F.G.	29J.	76kg	1.90m	Aortenaneurysma
G.W.	29J.	95kg	1.89m	Pulmonalstenose
D.K.	22J.	61kg	1.69m	Ulcus duodeni
H.X.	35J.	96kg	1.72m	Alimentäre Adipositas

Das Alter unserer Testpersonen lag naturgemäß, da es sich um einen Belastungstest handelte, im Bereich von 20 - 50 Jahren.

Das Verhältnis von Alter zu Gewicht zu Körpergröße lag im Normbereich. In Kenntnis um die Diskussion über den Einfluß der Adipositas auf den Glucoseassimilationskoeffizienten, muß darauf hingewiesen werden, daß eine orale Glucosetoleranztestung bei Proband H.X. keinen Hinweis auf einen latenten oder manifesten Diabetes mellitus erbrachte. Die in Tabelle 6 aufgeführten Nüchternblutzucker ergaben im Zusammenhang mit den Insulinwerten keinen weiteren Anhalt für einen Diabetes.

Die Untersuchungen fanden unter Grundumsatzbedingungen statt. Nach einem 14-stündigen Fastenzeitraum wurde der Beginn auf acht Uhr morgens festgesetzt; innerhalb von 90 Minuten war die Untersuchung im allgemeinen beendet.

Nach dem Legen der arteriellen und venösen Katheter , wurde 15 - 20 Minuten gewartet, um eine Beeinflussung des Insulinverhaltens, sei es durch mechanische Irritation oder lokale Katecholaminfreisetzung, zu vermeiden(Rasio 1969). Dieser Zeitraum hat sich in früher durchgeführten Tests als günstig erwiesen.

Unmittelbar vor Beginn der ersten Blutentnahme injizierten wir das zur Durchblutungsmessung notwendige Xenon.

Der Verlauf der Untersuchung gliederte sich in drei Abschnitte wie folgt :

1. die Ruhephase ,
2. die Arbeitsphase ,
3. die Erholungsphase .

Die Dauer der Ruhephase betrug 30 Minuten, währenddessen wurden zu Beginn, zur 20. Minute und zur 30. Minute jeweils arterielle und venöse Blutproben gleichzeitig entnommen. Eine strenge simultane Blutentnahme aus Arterie und Vene ist angezeigt, um eine exakte Aussage über arterio-venöse Differenzen zu machen. Jede Blutentnahme wurde auf dem, zur Registrierung der Durchblutung aufgestellten Schreiber markiert. Die Belastung bestand aus einem periodischen Zusammenballen der Hand über einem hohlen Gummiball, der mit einem Ergometer verbunden war. Um einen gleichmäßigen Verlauf zu gewährleisten, wurde einerseits der Druck mit einem Öffnungsventil auf $0,2 \text{ kp/cm}^2$ limitiert, andererseits wurden die Probanden aufgefordert, eine konstante Frequenz über 5 Minuten aufrechtzuhalten.

2.2 Probandenauswahl und bestimmte Parameter bei Untersuchungen über die Einwirkung von Milchsäure auf den Stoffwechsel der ruhenden Muskulatur

Für die Auswahl des Untersuchungsgutes für die Untersuchungen über Effekte der Milchsäure galten dieselben Kautelen, wie sie oben bereits beschrieben sind. Eine Übersicht enthält Tab. 4.

Tab. 4 : Probanden

<u>Name</u>	<u>Alter</u>	<u>Gewicht</u>	<u>Größe</u>	<u>Befund</u>
K.G.	35J.	77kg	1.78m	kein path. Befund
P.H.	47J.	80kg	1.70m	Latenter Diabetes
B.R.	42J.	82kg	1.67m	Alimentäre Adipositas
H.W.	24J.	90kg	1.80m	kein path. Befund
G.K.	34J.	85kg	1.80m	Siderose
S.G.	21J.	80kg	1.67m	kein path. Befund
R.H.	23J.	70kg	1.81m	Hyperkin. Herzsyndrom

Als Untersuchungsmodell diente uns wieder die Unterarmmethode (siehe Abs. 1.1). Ebenso fanden die Untersuchungen mit Milchsäureinfusion unter Grundumsatzbedingungen statt. Auswahl und Vorbereitung der Probanden, Legen der arteriellen und venösen Katheter und Maßnahmen zur Durchblutungsmessung entsprachen dem, in Abschnitt 2.1 erwähntem. Die Einteilung in 3 Abschnitte wurde ebenfalls vorgenommen.

Da, wie aus den Arbeitsuntersuchungen ersichtlich war, keine Veränderungen in der Ruhephase zu erwarten waren, wurde diese jetzt auf 15 Minuten verkürzt. Jeweils zu Beginn und nach 15 Minuten wurde arteriell und venös Blut entnommen.

Die sich sofort anschließende Milchsäureinfusion wurde intraarteriell, durch die in der A.brachialis liegenden Kanüle verabfolgt. Der Beginn wurde als zeitlicher Nullpunkt festgelegt, ihre Dauer betrug 5 Minuten. Als Verlaufskontrolle wurde zur 2 1/2. Minute nochmals Blut abgenommen.

Sinn der Milchsäureinfusion sollte sein, Verhältnisse wie sie bei Muskellarbeit anzutreffen sind zu imitieren. Es sollte also in der Muskulatur eine arbeitsphysiologische Milchsäurekonzentration herrschen, die ihrerseits zu einem erhöhten

Gehalt im venösen Blut führte. Isotonie sollte gewahrt bleiben. Eine pH-Verschiebung sollte das physiologische Maß nicht überschreiten. Die applizierte Menge mußte so bemessen sein, daß es nicht zur Rezirkulation kommen konnte. Diesen Anforderungen wurden wir mit einer isotonen Na-Laktat Lösung, die in einem definierten Verhältnis auf 50 ml Volumen aufgefüllt wurde, gerecht. Die so infundierte Menge Na-Laktat betrug 0.81mg/min/kg Körpergewicht.

Die anschließende Ruhephase dieser Untersuchungen war der in Abs. 2.1 identisch.

III. Ergebnisse zum Muskelstoffwechsel während Arbeit

1. Arbeitsbelastungen

1.1 Arbeit, Arbeitsdauer, Leistung

Tab.5 : Abschnitt 1.1

<u>Name</u>	<u>Arbeit</u>	<u>Arbeitsdauer</u>	<u>Leistung</u>
K.W.	445Ws	270sec	1.65W
K.C.	315Ws	300sec	1.05W
K.A.	296Ws	330sec	0.90W
F.G.	315Ws	330sec	0.96W
G.W.	344Ws	270sec	1.27W
D.K.	490Ws	330sec	1.48W
H.X.	590Ws	375sec	1.57W
$\bar{x}$	399.4Ws	315sec	1.27W

Die von den Probanden geleistete Arbeit entsprach einer Druckarbeit. Der maximal erreichbare Druck von 0.2 kp/cm^2 , war einer Arbeit von 1.91 Ws pro Kompression gleichzusetzen. Wie aus Tabelle 5 ersichtlich, ergaben sich nicht unerhebliche, individuelle Schwankungen bei der geleisteten Arbeit. Die, in der angegebenen Zeit geleistete Arbeit stellte das Maximum dessen dar, welches von den Probanden erreicht werden konnte. Die Belastung führte zu einer Ermüdung der Unterarmmuskulatur, die eine Fortführung der Arbeit nicht gestattete. Die Kompressionsfrequenz betrug durchschnittlich $37/\text{min}$. Arbeitsbelastungen dieser Art und in dieser Größenordnung führen nach einer Untersuchung von Frank und Haberern beim Menschen zu einer Erhöhung von Pulsfrequenz, systolischem und diastolischem Blutdruck.

1.2 Durchblutung

Diese Untersuchung verfügt aus technischen Gründen über keine eigenen Daten zur Muskeldurchblutung. Die Tatsache, daß eine Durchblutungssteigerung während Muskelarbeit stattfindet, ist in der Literatur hinreichend beschrieben (Bergström et al. 1967, Whicelow et al. 1968, Garrat et al. 1972). Eigene Ergebnisse früherer Jahre stimmen mit diesen überein. Als Ursache der gesteigerten Muskeldurchblutung wird eine Erhöhung der Gewebsosmolalität durch die Anhäufung osmotisch aktiver Substanzen z.B. Milchsäure diskutiert (Mellander 1972).

Um dennoch eine Aussage über Substratveränderungen im Muskelgewebe machen zu können, griffen wir auf Ergebnisse aus einer Reihe früherer Belastungsteste am gleichen Modell

und mit gleicher Versuchsanordnung zurück (C.Dieterle 1970). Die durchgeführten Durchblutungsmessungen der Probanden K.W. und K.C. standen mit diesen Ergebnissen in Einklang. Demgemäß ergaben sich folgende Werte :

Ruhephase		2.26ml/min x 100ml Gewebe
Arbeitsphase		20.2ml/min x 100ml Gewebe
Erholungsphase	6.Minute	4.0ml /min x 100ml Gewebe
	12.Minute	2.89ml/min x 100ml Gewebe
	18.Minute	2.31ml/min x 100ml Gewebe

1.3 Muskelstoffwechsel

1.3.1 Kohlenhydratstoffwechsel

1.3.1.1 Glucose

Das Verhalten des Blutzuckers ist in Tabelle 6 und Abbildung 3 wiedergegeben. Sowohl die individuellen als auch die mittleren Blutzuckerkonzentrationen lagen im oberen Normbereich. Die mittleren arteriellen und venösen Blutzuckerwerte und deren mittlere arterio-venösen Differenzen wiesen keine statistisch signifikanten Veränderungen auf.

Die mittleren arteriellen Glucosekonzentrationen blieben während der Untersuchungsdauer konstant.

Der mittlere venöse Blutzuckergehalt fiel in der Ruhephase von anfangs 97.6mg% auf 93.7mg% ab. Die anschließende Belastung führte zu keiner weiteren Veränderung des venösen Blutzuckerspiegels (siehe Abb.3). Wie aus Tabelle 6 ersichtlich, fielen bei 5 der 7 Probanden die venösen Blutzuckerspiegel innerhalb der ersten 6 Minuten der Erholung ab. Dadurch kam

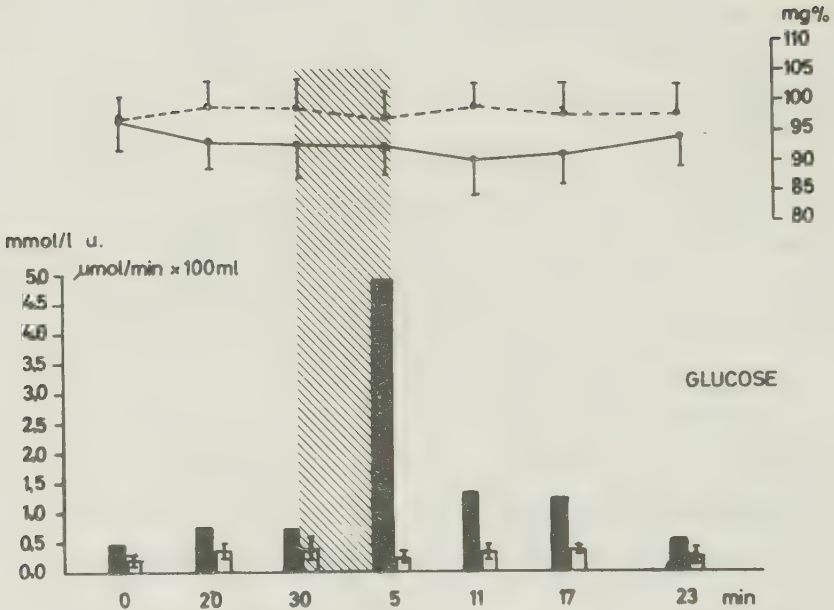


Abb.3 : Das Verhalten der mittleren art. (○ - - -) und ven. (● —) Blutzuckerspiegel und deren mittlere arterio-venöse Diff. und das Verhalten der Gewebsaufnahme. Die schraffierte Fläche entspricht der Arbeitsdauer, in der linken Bildhälfte sind die Ruhewerte, in der rechten Bildhälfte die Erholungswerte eingetragen. A-V Differenzen, als weiße Balken dargestellt in mmol/l; Gewebsaufnahme, als schwarze Balken dargestellt in $\mu\text{mol/min} \times 100\text{ml}$.

es zu einem nicht signifikanten Abfall der mittleren venösen Blutzuckerkonzentration. Die Folgezeit führte zu einem Wiederanstieg des mittleren Glucosewertes, der dem Ausgangswert entsprach.

Die individuellen arterio-venösen Differenzen für Glucose zeigten in der Ruhephase unterschiedliches Verhalten. Negative arterio-venöse Differenzen der Probanden K.W., K.C. und G.W. wechselten mit positiven, deren Maximum bei Proband H.X. gefunden wurde (siehe Tab.6).

Tabelle 6 : Glucose (mg%)

	0'	20'	30'	5'	11'	17'	23'
K.W.a	83.79	88.47	--	89.84	94.47	86.90	87.49
v	83.80	92.51	91.33	78.49	76.83	81.08	84.43
a-v	-0.01	-4.04	--	11.35	17.64	5.82	3.06
K.C.a	101.38	106.12	102.14	100.90	98.70	106.95	108.32
v	102.34	97.53	102.41	104.34	98.43	100.42	101.45
a-v	-1.04	8.59	-0.27	-3.44	0.27	6.53	6.87
K.A.a	116.02	114.50	108.56	102.35	101.73	100.83	100.35
v	114.64	101.80	99.31	98.27	97.10	93.65	102.76
a-v	1.38	12.70	9.55	4.08	4.63	7.28	-2.41
F.G.a	102.10	113.75	115.75	115.75	114.56	115.61	114.64
v	112.92	112.58	114.51	109.68	110.51	108.86	113.95
a-v	-10.82	1.17	1.24	6.07	4.05	6.75	0.69
G.W.a	101.00	101.96	97.56	105.48	106.79	107.89	109.13
v	102.10	100.38	101.28	104.10	108.29	104.31	102.79
a-v	-1.10	1.56	-3.72	1.38	-1.50	3.58	6.44
D.K.a	90.25	82.89	83.37	92.75	82.89	82.08	79.38
v	85.19	78.17	79.65	84.92	72.29	78.98	79.86
a-v	5.06	4.72	3.72	7.77	10.60	3.10	-0.48
H.X.a	92.50	93.18	91.89	77.62	--	86.38	87.00
v	82.31	75.93	67.37	74.23	71.39	74.23	75.19
a-v	10.19	17.25	24.52	3.39	--	12.15	14.81
$\bar{a}$	98.149	100.124	99.878	97.183	99.857	98.091	98.044
s	9.667	11.419	10.560	11.381	9.883	11.988	12.485
s.e.m.	3.65	4.31	4.31	4.30	3.73	4.51	4.70
$\bar{v}$	97.600	94.129	93.694	93.433	90.691	91.647	94.347
s	12.809	12.180	14.610	13.009	15.615	12.610	13.374
s.e.m.	4.85	4.79	5.52	4.92	5.90	4.76	5.05
a-v	3.614	5.993	5.840	4.371	5.948	6.459	4.140
s	4.770	6.800	9.823	4.378	6.473	2.755	5.397
s.e.m.	1.80	2.56	3.77	1.65	2.64	1.04	2.03

Gewebs- aufnahme	0.454	0.750	0.731	4.91	1.32	1.24	0.530
umol/min x 100ml Gewebe							

Die arterio-venösen Differenzen des Blutzuckers waren im Mittel in allen Abschnitten der Untersuchung positiv. Unter Belastung kam es zu einem geringfügigen Abfall der mittleren arterio-venösen Differenz von 1,5mg% (siehe Tab.6). Es ergab sich für die individuellen arterio-venösen Differenzen zu diesem Zeitpunkt kein einheitliches Verhalten, so daß wir keine signifikanten Unterschiede zwischen arterio-venösen Differenzen in Ruhe und unter Belastung fanden. Im Erholungsverlauf kam es zu einem raschen Wiederaanstieg der mittleren arterio-venösen Differenzen zu Werten , die den Ruhewerten entsprachen.

Zu jedem Abschnitt der Untersuchung fanden wir eine Aufnahme von Glucose in die Muskulatur, wie es Tabelle 6 und Abbildung 3 zeigen. Die Gewebsaufnahme in Ruhe lag bei $0.7 \mu\text{mol}/\text{min} \times 100\text{ml}$ Gewebe . Unter Muskelarbeit nahm die Ruhewebsaufnahme um das Siebenfache zu. Nach 5 Minuten Belastung fanden wir eine Glucoseaufnahme von $4.9 \mu\text{mol}/\text{min} \times 100\text{ml}$ Gewebe.

Im Verlauf der Erholungsphase verringertensich Durchblutung und Glucosegewebsaufnahme in gleichem Maße. Wie oben bereits für die arteriellen und venösen Mittelwerte und deren mittlere arterio-venöse Differenzen gezeigt, kam es auch bei der Gewebsaufnahme zur Wiederherstellung der Ruheverhältnisse.

1.3.1.2 Laktat

Einen Überblick über das Verhalten der mittleren arteriellen und venösen Laktatspiegel geben Abbildung 4 und Tabelle 7 . Die mittleren arteriellen Konzentrationen lagen generell unter den venösen. Während der Untersuchung kam es zu keiner

signifikanten Veränderung im Verhalten der mittleren arteriellen Laktatspiegel. Nach konstantem Verlauf innerhalb der Ruhe- und Arbeitsphase kam es 6 Minuten nach Arbeitsende zu einem geringgradigen Anstieg der mittleren arteriellen Milchsäurekonzentration (siehe Abb.4). Die weiteren Werte der Erholungsphase lagen unterhalb der Ausgangswerte.

In Ruhe fanden wir im venösen Blut im Mittel höhere Milchsäurekonzentrationen als im arteriellen Blut, mit Ausnahme des Wertes 20 Minuten nach Beginn der Untersuchung. Unter Belastung stieg die mittlere venöse Laktatkonzentration von 13.4mg% auf 33.9mg% signifikant an ($p < 0.01$). In der Erholungsphase kam es zu einem steten Abfall der venösen Milchsäuregehalte bis auf Ausgangswerte (siehe Abb.4 und Tab.7).

In Ruhe fanden wir um den Nullpunkt schwankende mittlere arterio-venöse Milchsäuredifferenzen. Im Verlauf der Belastung wurden die arterio-venösen Einzeldifferenzen deutlich negativ. Die mittlere arterio-venöse Differenz zu diesem Zeitpunkt war mit -20.4mg% hoch signifikant verschieden von den mittleren arterio-venösen Differenzen in Ruhe ($p < 0.005$). Noch 12 Minuten nach Arbeitsende waren die mittleren arterio-venösen Differenzen signifikant zu unterscheiden (siehe Tab.7). Die gegen Ende der Erholung gefundenen arterio-venösen Differenzen der Milchsäure entsprachen denen der in Ruhe gefundenen.

Dem Verhalten der mittleren arterio-venösen Differenzen entsprechend, kam es unter Berücksichtigung der Durchblutung während Belastung zu einer enormen Laktatgewebsabgabe in das venöse Blut. Unter Belastung erfolgte eine 200fache Steigerung der Laktatabgabe gegenüber Ruhewerten.

Tabelle 7 : Laktat (mg%)

	0'	20'	30'	5'	11'	17'	23'
K.W.a	18.50	16.50	15.93	16.16	23.33	16.84	15.36
v	25.71	12.06	34.92	48.13	38.12	26.85	17.41
a-v	-7.21	4.44	-20.99	-21.97	-14.79	-10.01	2.05
K.C.a	27.82	24.45	22.44	9.87	6.28	3.70	8.41
v	17.72	10.88	8.53	13.80	11.78	6.95	9.65
a-v	10.10	13.57	13.91	-3.59	-5.50	-3.25	-1.24
K.A.a	11.05	10.37	12.85	12.40	16.68	4.96	7.89
v	18.71	9.69	12.97	34.71	25.47	24.35	13.07
a-v	-7.66	0.68	-0.12	-22.31	-8.79	-19.39	-5.18
F.G.a	17.32	21.36	16.64	21.81	24.74	16.53	11.91
v	22.71	11.81	6.52	44.98	40.03	35.80	10.34
a-v	-5.39	9.55	10.12	-23.17	-15.29	-19.27	1.57
G.W.a	2.25	6.18	14.62	12.59	16.68	18.22	10.34
v	7.87	8.55	15.40	33.73	23.61	28.11	17.43
a-v	-5.62	-2.37	-0.78	-20.74	-7.15	-9.89	-7.09
D.K.a	5.75	5.29	4.74	6.50	7.27	2.64	4.19
v	9.47	12.56	10.58	41.42	32.17	17.85	12.34
a-v	-3.74	-7.27	-5.84	-34.92	-24.90	-15.21	-8.15
H.X.a	3.33	3.66	3.77	4.21	--	3.10	2.77
v	3.99	2.99	4.66	20.23	--	20.95	12.19
a-v	-0.66	0.67	-0.89	-16.07	--	-17.85	-9.42
$\bar{a}$	12.289	12.544	12.999	11.934	15.860	9.427	8.696
s	8.705	7.671	6.176	5.471	7.093	6.778	4.028
s.e.m.	3.29	2.90	2.33	2.06	2.88	2.56	1.52
$\bar{v}$	15.169	9.791	13.369	33.871*	28.530	22.980	13.204
s	7.538	3.068	9.432	11.792	9.588	8.409	2.883
s.e.m.	2.84	1.16	3.56	4.45	3.90	3.18	1.09
a-v	-2.883	2.753	-0.656	-20.396***	-12.737**	-13.553**	-3.923
s	5.727	6.562	10.481	8.669	6.556	5.607	4.355
s.e.m.	2.16	2.48	3.95	3.27	2.67	2.12	1.65
Gewebs-							
abgabe	0.75	+0.69	0.16	40.16	5.66	3.86	0.89
µmol/min x 100ml Gewebe							

* p < 0.01
 ** p < 0.025
 *** p < 0.005

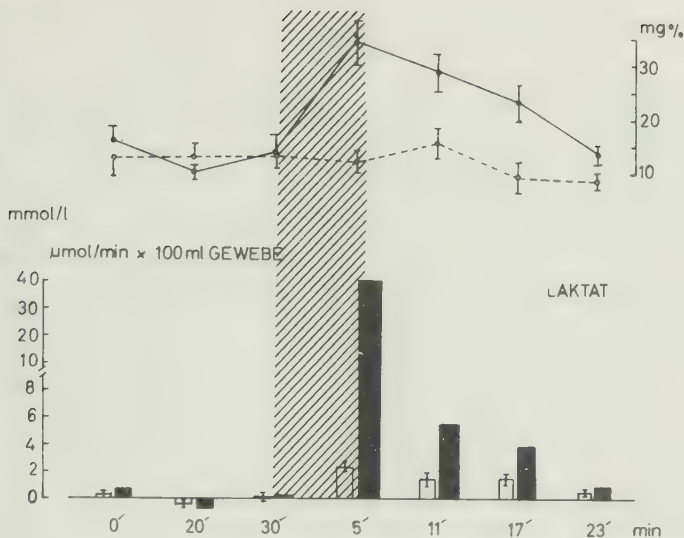


Abb.4 : Das Verhalten der mittleren arteriellen (gestrichelte Linie) und venösen (durchgezogene Linie) Laktatspiegel, der mittleren a-v-Differenzen (weiße Balken) und Gewebsabgabe (schwarze Balken) in Ruhe, während Arbeit (schraffiertes Feld) und in Erholung.

1.3.2 Fettstoffwechsel

1.3.2.1 Freie Fettsäuren

Die Ergebnisse für die mittleren arteriellen und venösen Konzentrationen an freien Fettsäuren sind in Abbildung 5 wiedergegeben.

Die arterielle Mittelwertskurve nahm ihren Anfang von einem Punkt bei $470 \mu\text{val/l}$ und fiel zum Ende der Ruhephase auf einen Wert von $380 \mu\text{val/l}$ ab (siehe Abb.5).

Unter Arbeitseinfluß fand eine gegenläufige Bewegung statt, die zu einem Anstieg des Mittelwertes auf $435 \mu\text{val/l}$ führte.

Tabelle 8 : Freie Fettsäuren

	0'	20'	30'	5'	11'	17'	23'
K.W.a	351	311.5	295.5	344.5	311.5	404	360
v	346.5	260	288.5	341	267	349.5	349
a-v	4.5	51.5	7.0	3.5	44.5	54.5	11.0
K.C.a	654	552	411	465	504	448	515
v	645	406	385	365	316	380	406
a-v	90	146	26	100	188	68	109
K.A.a	283	381.9	321	273.9	279	269	273.9
v	359	297	293	254.8	277	237	262.5
a-v	76	84.9	28	19.1	2	32	11.4
F.G.a	361	326	324	267	278	268	308
v	358	245	252	280	275	279	214
a-v	3	81	72	-13	3	-11	94
G.W.a	611	504	457	519	670	315	--
v	624	420	453	442	630	439	--
a-v	13	84	24	77	40	-124	--
D.K.a	418	370.5	424	512	587	490	509
v	398	348	358	400	430	465	434
a-v	20	22.5	66	112	157	25	75
H.X.a	614	470	420	665	--	483	502
v	475	383.5	397	390	435	662.5	397
a-v	139	86.5	23	275	--	-119.5	105
a	470.286	416.557	378.929	435.200	438.417	382.429	411.317
s	140.50	85.70	58.77	135.83	156.82	90.20	100.59
s.e.m.	53.2	32.3	22.2	51.2	63.7	34.1	43.1
v	457.929	337.071	343.786	353.257	375.714	401.714	343.750
s	118.77	65.38	61.82	61.83	123.29	130.27	79.92
s.e.m.	44.8	34.7	23.4	23.4	46.0	50.0	32.5
a-v	37.786	79.486	35.143	81.943	72.583	-10.78	45.317
s	47.48	34.96	22.39	90.74	73.36	73.99	50.14
s.e.m.	17.9	13.2	8.4	34.3	29.8	28.0	20.4
Gewebs- aufnahme bzw. abgabe $\mu\text{mol/min} \times 100\text{ml Gewebe}$	0.085	0.180	0.079	1.65	0.291	0.032	0.109

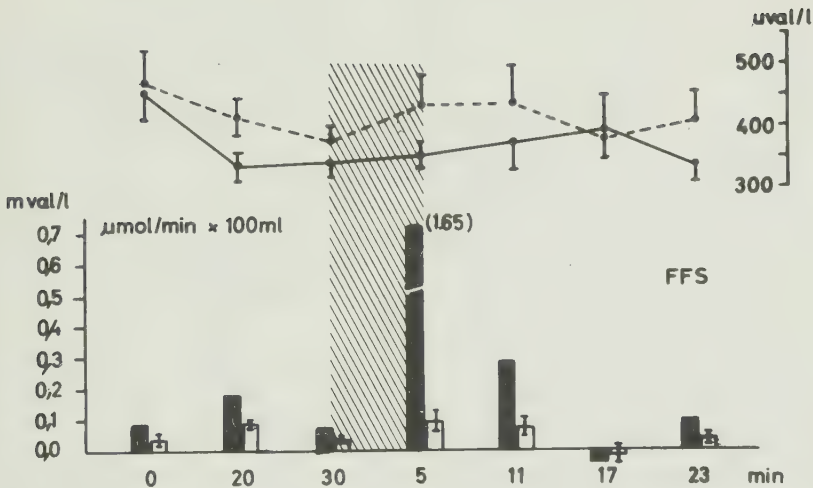


Abb.5 : Das Verhalten von mittleren ($\bar{x} \pm S.E.M.$)arteriellen ($\circ - - \rightarrow$) und venösen ($\bullet - \bullet$) freien Fettsäurekonzentrationen und von mittleren arterio-venösen Differenzen (weiße Balken) und Gewäbsveränderungen (schwarze Balken) in Ruhe, unter Arbeit und in Erholung (Symbole siehe Abb. 3).

Die zum Arbeitsende erhöhte mittlere arterielle freie Fettsäurekonzentration blieb innerhalb der ersten sechs Minuten der Erholung erhalten. Für das Erholungsende registrierten wir einen Abfall dieses Parameters auf 382 $\mu\text{val/l}$ bzw. 411 $\mu\text{val/l}$. Das Verhalten der durchschnittlichen venösen Gehalte an freien Fettsäuren war durch einen stetig ansteigenden Verlauf von der 20. Minute der Ruhephase an bis zur 12. Minute der Erholungsphase gekennzeichnet (siehe Abb. 5). Die Arbeitsphase führte zu keiner Veränderung in diesem Verhalten. In diesem Abschnitt nahm die mittlere freie Fettsäurekonzentration insgesamt um 64 $\mu\text{val/l}$ zu. Diese Zunahme lag jedoch außerhalb des Signifikanzbereiches.

Die mittleren arterio-venösen Differenzen der freien Fettsäuren waren in Ruhe positiv. Während Arbeit erhöhte sich die arterio-venöse Differenz gegenüber dem letzten Ruhewert um $46 \mu\text{val/l}$ auf $82 \mu\text{val/l}$. Diese zum Arbeitsende im Mittel gegenüber Ruhe erhöhte arterio-venöse Differenz war jedoch nicht signifikant zu unterscheiden.

In der Erholungszeit fiel die mittlere arterio-venöse Differenz in der 12. Minute unter Null ab und markierte ein Minimum, kehrte jedoch 6 Minuten später zu einem Wert in Höhe der Ausgangskonzentrationen zurück.

Die Berechnung der Gewebsaufnahme verdeutlichte das Verschwinden der freien Fettsäuren unter Arbeitseinfluß. Die Fettsäure-Gewebsaufnahme von $1.65 \mu\text{mol/min} \times 100\text{ml}$ Gewebe war nach 5 Minuten Arbeit deutlich von Ruhe- und Erholungswerten abgesetzt.

1.3.2.2 Glycerin

Die Ergebnisse der Glycerinbestimmung sind in Tabelle 9 wiedergegeben. Aufgeführt sind sowohl individuelle wie mittlere Glycerinwerte.

Trotz erheblicher Schwankungen der individuellen Konzentrationen, ergab die Mittelwertsberechnung des arteriellen Glyceringehaltes ein konstantes Bild über den gesamten Verlauf der Untersuchung. Abweichungen lagen innerhalb der statistischen Schwankungsbreite.

Nach einer ausgeglichenen Ruhephase, nahm unter Belastung der durchschnittliche Gehalt an Glycerin im venösen Blut zu. Innerhalb der Erholung kam es anfangs zu einem Abfall, später zu einem Anstieg der Werte.

Tab. 9 : Glycerin ($\mu\text{mol/l}$)

	0'	20'	30'	5'	11'	17'	23'
K.W. a	100.16	91.65	142.73	87.14	94.16	96.16	103.16
v	107.67	104.12	112.18	194.31	166.76	171.26	143.22
a-v	-7.51	-12.47	30.57	-107.17	-72.80	-75.10	-40.06
K.C. a	79.12	70.11	110.17	80.63	89.14	74.62	74.62
v	59.09	62.10	17.03	10.02	20.03	28.04	48.07
a-v	20.03	8.01	83.14	70.51	69.09	46.58	26.55
F.G. a	73.5	--	64.5	67.5	27.0	9.0	42.0
v	56.0	--	61.5	48.5	58.0	69.0	86.0
a-v	17.5	--	3.0	19.0	-31.0	-60.0	-44.0
G.W. a	59.09	57.59	40.56	45.07	43.06	51.58	57.59
v	40.56	53.59	61.60	66.61	59.09	64.60	71.61
a-v	8.53	4.0	-21.04	-21.54	-16.03	-13.02	-14.02
D.K. a	66.11	63.60	66.61	66.11	95.15	86.14	84.13
v	42.07	94.15	57.60	50.58	76.12	85.64	70.61
a-v	24.04	-30.55	9.01	15.53	19.03	6.50	13.52
H.X. a	33.0	34.0	55.5	44.0	--	35.5	36.5
v	57.5	54.5	67.5	72.0	--	47.5	65.0
a-v	-24.5	-20.5	12.0	-28.0	--	-12.0	-28.5
$\bar{a}$	68.50	63.39	80.01	65.08	69.70	50.50	66.33
s	20.40	18.66	35.17	16.13	28.83	37.14	23.45
s.e.m.	8.29	8.31	14.25	6.60	12.81	15.09	9.65
$\bar{v}$	60.48	73.69	62.90	73.67	65.99	77.67	80.75
s	22.34	21.22	27.65	57.48	31.33	45.54	30.09
s.e.m.	9.09	9.49	11.24	23.30	13.90	18.51	12.25
a-v	6.35	-5.24	19.45	-8.61	-6.34	-17.84	-14.42
s	17.19	11.68	32.29	54.56	47.86	40.53	26.43
s.e.m.	6.99	5.83	13.15	22.21	21.20	16.51	10.77

Gewebs-							
aufnahme							
bzw.	0.014	-0.012	0.044	-0.174	-0.025	-0.052	-0.035
abgabe							
$\mu\text{mol/min} \times 100\text{ml Gewebe}$							

Positive mittlere arterio-venöse Differenzen in Ruhe wurden von negativen Werten unter Belastung und während der Erholungsphase abgelöst. Wenn dabei die arterio-venösen Erholungswerte des Glycerin unter dem Wert zum Arbeitsende lagen, kehrte sich das Verhältnis bei den Gewebsveränderungen um. In diesem Falle war zum letztgenannten Zeitpunkt das Maximum zu verzeichnen.

1.4. Verhalten von Insulin

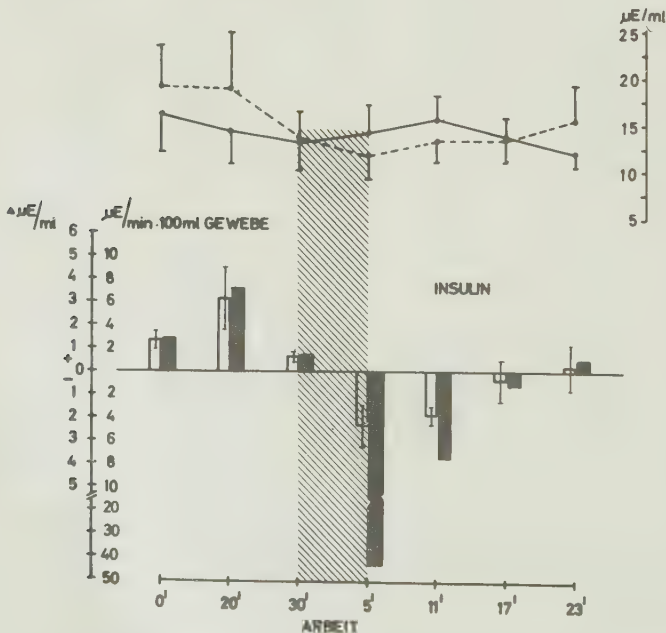


Abb.6 : Das Verhalten der mittleren arteriellen und venösen Insulinkonzentrationen (oben), der mittleren arterio-venösen Differenzen und der Gewebsveränderungen in Ruhe, unter Arbeit und in Erholung. Symbole siehe Abb.3.

Durchschnittliche Insulinkonzentrationen im arteriellen Blut von 19 $\mu\text{E/ml}$ zu Beginn der Ruhephase sahen wir als zu hoch an.

Tabelle 10 : Insulin ($\mu\text{E}/\text{ml}$)

	0'	20'	30'	5'	11'	17'	23'
K.W.a	--	--	7.2	4.9	7.3	7.0	6.6
v	7.4	7.5	7.1	4.7	7.5	5.8	5.7
a-v	--	--	0.1	0.2	-0.2	1.2	0.9
K.C.a	15.9	15.3	11.0	10.5	9.6	10.2	10.7
v	14.8	12.9	10.3	10.4	11.8	12.1	11.4
a-v	1.1	1.4	0.7	0.1	-2.2	-1.9	-0.7
K.A.a	42.5	51.2	29.5	22.3	22.6	22.4	14.8
v	40.5	33.0	29.0	26.6	26.0	21.3	15.6
a-v	2.0	18.2	0.5	-4.3	-3.4	1.1	-0.8
F.G.a	22.5	21.5	20.8	22.0	22.1	25.1	25.0
v	23.0	21.2	20.3	23.2	24.7	22.5	18.9
a-v	-0.5	0.3	0.5	-1.2	-2.6	2.6	6.1
G.W.a	15.3	11.3	12.3	10.3	11.2	10.6	13.0
v	11.8	12.3	10.5	14.9	13.2	15.2	14.4
a-v	2.5	-1.0	1.8	-4.6	-2.0	-4.6	-1.4
D.K.a	10.0	7.3	7.3	8.1	7.2	7.4	4.2
v	9-0	6.9	7.0	8.4	7.9	7.9	7.0
a-v	1.0	0.4	0.3	-0.3	-0.7	-0.5	-2.8
H.X.a	10.7	7.5	8.5	5.2	--	12.2	9.5
v	8.9	8.1	7.9	11.1	10.8	11.2	9.1
a-v	1.8	-0.6	0.6	-5.9	--	1.0	0.4
$\bar{a}$	19.483	19.017	13.757	11.900	13.333	13.557	15.663
s	11.078	15.194	7.750	6.793	6.522	6.700	10.508
s.e.m.	4.50	6.16	2.93	2.56	2.66	2.53	3.99
$\bar{v}$	16.486	14.557	13.157	14.186	15.733	13.714	11.729
s	10.955	8.801	7.741	7.399	6.993	5.884	4.461
s.e.m.	4.15	3.34	2.92	2.79	2.64	1.85	1.69
a-v	1.317	3.117	0.643	-2.286*	-1.850**	-0.350	0.243
s	0.962	6.799	0.507	2.375	1.092	2.370	2.638
s.e.m.	0.39	2.78	0.20	0.94	0.41	0.90	0.98
Gewebs- aufnahme bzw. abgabe $\mu\text{E}/\text{min} \times 100\text{ml Gewebe}$	2.98	7.06	1.45	46.1	7.40	1.01	0.56

* p < 0.01

**p < 0.0025

Der Insulingehalt des radioimmunologisch meßbaren Insulins im postabsorptiven Zustand beträgt beim Gesunden im allgemeinen 10 - 15 $\mu\text{E/ml}$ (Cuatrecasas 1972). Als Ursache unserer hohen Werte sahen wir die Insulinkonzentrationen des Probanden K.A. an (42.5 bzw. 51.2 $\mu\text{E/ml}$). Die Bestätigung lieferte eine Mittelwertsberechnung ohne die Werte dieses Probanden (14.8 bzw. 12. $\mu\text{E/ml}$ gegenüber 19.5 bzw. 19.0 $\mu\text{E/ml}$, siehe Tab. 10) ohne jedoch den grundsätzlichen Verlauf der mittleren Insulinspiegel zu verändern. Als mögliche Ursache dieser erhöhten arteriellen Insulinspiegel konnte weder eine Adipositas, noch ein Diabetes mellitus in Betracht gezogen werden.

Der mittlere arterielle Insulinspiegel fiel unter der sich anschließenden Belastung ab (siehe Abb.6 und Tab.10). Im weiteren Verlauf der 18 Minuten der Erholungsperiode stieg der Insulingehalt des arteriellen Blutes im Mittel wieder bis auf 15 $\mu\text{E/ml}$ an.

Die mittleren venösen Insulingehalte waren in Ruhe annähernd konstant. Während Muskularbeit nahm der venöse Gehalt an immunologisch meßbarem Insulin in Einzelfällen um 4.4 $\mu\text{E/ml}$ im Mittel um 1 $\mu\text{E/ml}$ zu (siehe Tab.10). Bis zur 6. Minute der Erholung kam es zu einer weiteren Zunahme der IMI-Konzentration. Dabei überschritt die mittlere venöse Insulinkonzentration die arterielle.

Verstärkten Ausdruck und Signifikanz dieser Umkehrung der Ruheverhältnisse unter Belastung zeigte die Berechnung der mittleren arterio-venösen Differenzen. Positive arterio-venöse Differenzen in Ruhe wurden während Muskularbeit signifikant negativ ($p < 0.01$). 5 der 7 Einzelwerte der arterio-venösen Insulindifferenzen wurden zu diesem Zeitpunkt negativ. Sechs

Minuten später erhielten wir für die gesamte Probandenanzahl negative arterio-venöse Differenzen. Dementsprechend ergab sich bei der Unterschiedsberechnung der Mittelwerte in Ruhe und in der 6. Minute der Erholung gute Signifikanz ($p < 0.0025$). Im späteren Verlauf waren die mittleren arterio-venösen Differenzen nicht mehr von Null zu unterscheiden.

Während in Ruhe das Gewebe Insulin aufnahm, fand unter Arbeit eine Freisetzung von Insulin statt (siehe Abb.6). In der Erholungsphase normalisierten sich die Verhältnisse wieder.

1.5 Besprechung der Ergebnisse zu den Untersuchungen während kurzfristiger Muskelarbeit

Die Energieträger der arbeitenden Muskelzelle sind die energiereichen Phosphate Adenosintriphosphat und Kreatinphosphat. Generell führt jede Kontraktion zu einer Abnahme dieser Phosphate in wechselndem Ausmaß (Hultmann 1967). Für die Restitution benötigt die Muskulatur metabolisierbare Substrate : an erster Stelle Glucose. In vitro Untersuchungen an Hunden und Ratten zeigten eine deutlich vermehrte Glucoseaufnahme unter Belastung (Chapler et al. 1968, Szabo et al. 1969, Szabo et al 1971). Die Gültigkeit dieser Ergebnisse ist für den Menschen bewiesen (Hultmann 1967, Whicelow et al. 1968, Keul et al. 1969, Wahren et al. 1971). Pruett und Mitarbeiter zeigten sogar eine von der Arbeitsintensität abhängige Steigerung der Glucoseaufnahme.

Die Ergebnisse dieser Untersuchung stehen mit diesen Resultaten in gutem Einklang (siehe Abb.7).

Jorfeldt und Wahren berichteten 1970 über negative arterio-venöse Differenzen unter maximaler Belastung beim Menschen.

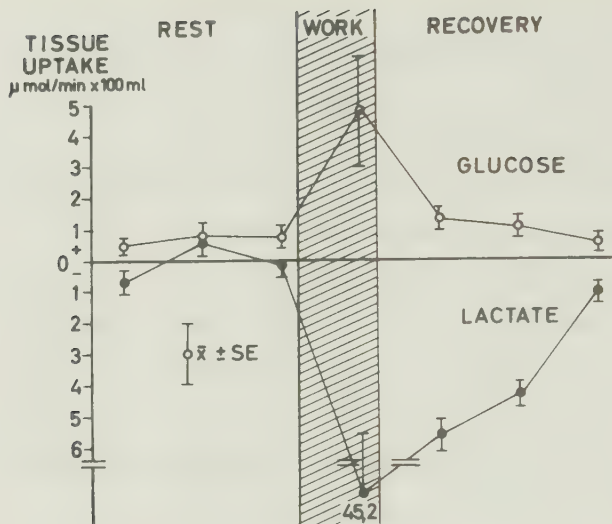


Abb.7 : Gegenüberstellung der Gewebsaufnahme von Glucose und Gewebsabgabe von Laktat in Ruhe, unter Belastung und in Erholung.

Diese negativen Werte wurden innerhalb der ersten 2 Minuten der Belastung gemessen, im weiteren Verlauf erreichten sie jedoch wieder positive Größen. Dieser Vorgang könnte Bestandteil jener verringerten arterio-venösen Differenzen sein, die sowohl im Verlauf dieser Untersuchung als auch früher nach Abschluß der 5 Minuten-Belastung gefunden worden waren (C.Dietterle 1970).

Die unter Arbeit einsetzende verstärkte Laktatproduktion der Muskulatur wird von mehreren Autoren erwähnt (Keul et al. 1969, Jorfeldt et al 1970, Wahren 1970). Es wird dabei immer darauf hingewiesen, daß unter länger dauernder Belastung ein initialer überschießender Laktatanstieg von einem stationärem Verlauf abgelöst wird. Bestimmungen des Enzymmusters der roten und weißen Muskulatur gaben Aufschluß über die Her-

kunft der Milchsäure (Pette 1966). Hohe Enzymkonzentrationen an glykolytischen Schlüsselenzymen sorgen für die beschleunigte Spaltung der Ausgangssubstrate.

Die vom Gewebe abgegebene Milchsäure kann , wenn man eine Entstehungsrate von 2 Mol Laktat aus 1 Mol Glucose zugrundelegt, nicht allein aus der aufgenommenen Glucose stammen.

Andere Glucose-enthaltende Substrate müssen in der Energiebereitstellung der Arbeitsmuskulatur eine Rolle spielen.

Bergström und Hultmann konnten bei Belastung nur eines Beines eine vollständige Entleerung der Glycogenspeicher nachweisen. Die Glycogenvorräte des ruhenden Beines blieben dabei unangestastet. Der enzymatische Abbau des Glycogens wird durch das Verhältnis der aktiven zur inaktiven Form einer spezifischen Glycogenphosphorylase geregelt. Sowohl Katecholamine als auch die mechanische Kontraktion verschieben das Gleichgewicht zur Seite der aktiven Form. Der Kontraktion allein kommt dabei das Hauptgewicht zu (Helmreich et al. 1964).

Die Permeation der Glucose vom Extrazellulärraum in den Intrazellulärraum geschieht nicht nach dem Prinzip der Diffusion. Man nimmt noch immer an, daß ein membrangebundenes Carriersystem den Glucosetransport in die Zelle übernimmt. In vitro und in vivo Untersuchungen machten zusätzlich die Bedeutung von Insulin für die Glucoseaufnahme deutlich.

Sowohl am Fettgewebe, als auch Muskelgewebe erhöht Insulin die Glucoseaufnahme (Froesch 1969, Randle 1969, Camu et al. 1970). Für die extrazelluläre Lokalisation, von der das Insulin vermutlich seine Wirkung entfaltet, konnte T. Kono einen Membranrezeptor nachweisen. Insulinbedingte Veränderungen

an intrazellulären Enzymgehalten und am Ruhemembranpotential sind Ausdruck der vermutlichen Membran- und Induktoreigenschaften des Insulins (Randle 1969, Lerner 1972, Hazlewood 1967).

In in vitro Untersuchungen am Hund zeigten Moxness und Mitarbeiter, daß es bei pankreatektomierten Tieren unter Belastung zu einem Blutzuckeranstieg kam. Ebenso zeigten jugendliche und stoffwechsellabile Diabetiker ohne Insulingabe keine Möglichkeit, unter Belastung den Blutzucker zur Energieutilisation heranzuziehen (Whichelow et al. 1968, Schulz et al. 1969). Es scheint somit erwiesen, daß auch der vermehrte Glucoseeinstrom während Arbeit nur in Anwesenheit von Insulin stattfinden kann.

Sollte dann unter vermehrtem Glucoseeinstrom auch mehr Insulin sezerniert werden ? Bisherige Untersuchungen über das Verhalten der arteriellen Insulinspiegel unter Arbeitseinfluß schließen eine Mehrsekretion aus (Pruett 1970, Pruett 1970, Franckson et al. 1971). Für die verminderte pankreatische Sekretion unter Belastung wird eine vermehrte Adrenalin ausschüttung verantwortlich gemacht. In diesem Sinne ist auch der von uns gefundene Abfall der arteriellen Insulinspiegel zu verstehen. Dennoch kommt es zu einer belastungsabhängigen Verschiebung von Insulin (siehe Abb.8).

Couturier und Mitarbeiter berichteten über das vereinzelte Auftreten von negativen arterio-venösen Differenzen von immunologisch meßbaren Insulin beim Hund unter Belastung. Mit uns übereinstimmend wurde bereits über ähnliche Befunde an Hunden berichtet (Metzger et al. 1972). Die Herkunft

dieses freigesetzten Insulin muß im Muskelgewebe gesucht werden.

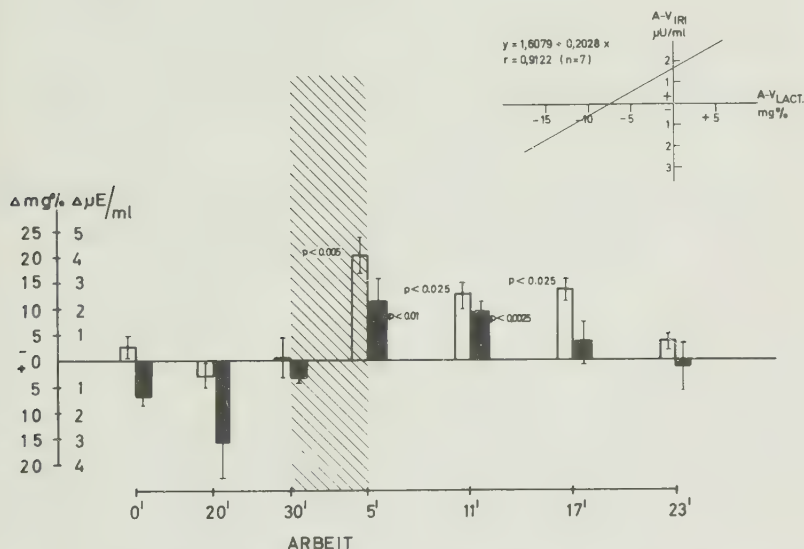


Abb.8 : Korrelation des arterio-venösen Verhalten von Laktat (weiße Balken) und von Insulin (schwarze Balken). In der rechten oberen Ecke graphische Darstellung der Korrelationsgeraden ($y=1.6079 + 0.2028x$, $r=0.9122$).

Unter Arbeitseinfluß nimmt die Muskulatur zusätzlich zur Glucose freie Fettsäuren auf (Andres et al. 1956, Miller et al. 1963, Issekutz et al. 1964). In Übereinstimmung mit den Berichten dieser Autoren verzeichneten auch wir in dieser Untersuchung eine vermehrte Aufnahme von freien Fettsäuren in das arbeitende Muskelgewebe. Da Insulin am Fettgewebe eine antilipolytische Wirkung besitzt, ist nicht anzunehmen, daß im Zusammenhang mit der vermehrten FFS-Aufnahme eine Insulinwirkung steht (Estes et al. 1959). Mögliche Einflußnahme anderer Faktoren auf diesen Vorgang ist Diskussionsgrundlage der folgenden Abschnitte.

2. Einfluß von Milchsäure auf den Stoffwechsel der ruhenden Muskulatur des Menschen

2.1. Durchblutung

Tab.11: Durchblutung während Untersuchung des Einflusses von Milchsäure auf die ruhende Muskulatur)*

	-15'	0'	2.5'	5'	11'	17'	23'
S.H.	4.65	4.3	4.5	5.9	2.65	1.7	1.3
R.H.	5.0	1.7	0.97	1.51	1.87	1.45	0.4
K.G.	0.07	0.07	1.45	1.55	0.99	0.003	1.0
H.V.	--	1.9	6.6	6.6	--	--	--
B.J.	--	4.4	6.7	5.8	1.35	3.22	--
W.O.	1.8	2.38	1.48	1.26	1.75	1.35	--
$\bar{x}$	2.88	2.45	3.61	3.71	1.72	1.54	0.9

)*Die Angaben haben die Dimension ml/min x 100ml Gewebe

Die Probanden, deren Ergebnisse zur Berechnung der Durchblutung herangezogen wurden, sind nur zum Teil mit denen identisch, deren Ergebnisse im Folgenden besprochen werden. Bei einem Teil der Probanden mußte aus technischen Gründen auf die Ergebnisse im Verhalten des Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsels verzichtet werden.

Ruhedurchblutungswerte, wie sie in früheren Arbeitstesten zu finden waren, ergaben sich auch in diesem Teil unserer Untersuchung. Unter Milchsäureeinfluß fand jedoch nur ein geringfügiger, nicht

signifikanter Anstieg der durchschnittlichen Durchblutung statt. Die anschließenden Erholungswerte fielen zunächst rasch unter die Ausgangswerte, nahmen im späteren Verlauf der Erholung jedoch nur noch geringfügig ab. (siehe Tab.11)

2.2 Muskelstoffwechsel

2.2.1 Kohlenhydratstoffwechsel

2.2.1.1 Glucose

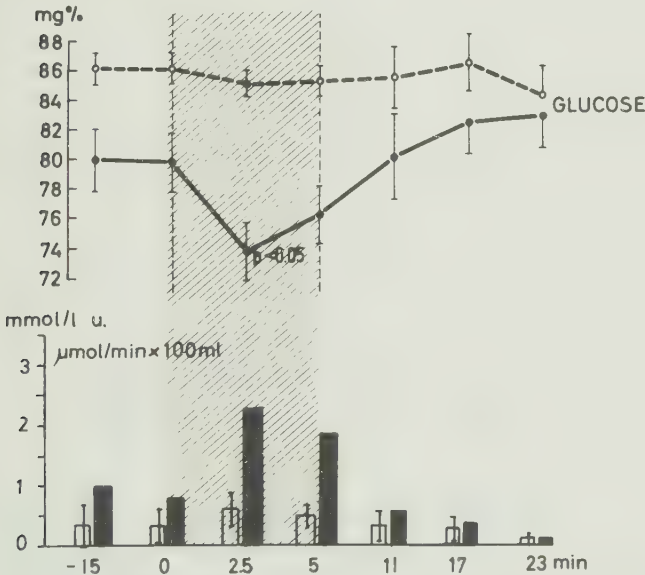


Abb.9: Das Verhalten von mittl. ($\bar{x} \pm \text{S.E.M.}$) arteriellen (—○—) und venösen (—●—) Glucosespiegeln und von mittl. a-v Differenzen in Ruhe, unter dem Einfluß einer intra-arteriellen Laktatinfusion und in Ruhe. A-V Differenzen sind in mmol/l Gewebsaufnahmen in $\mu\text{mol}/\text{min} \times 100\text{ml}$ Gewebe angegeben. Weitere Symbole siehe Abb.3. Der schraffierte Bereich stellt in dieser und den folgenden Abbildungen die Dauer der Infusion dar.

Die individuellen Blutzuckerspiegel des arteriellen und venösen Blutes aller Probanden lagen im Normbereich.

Der Verlauf der mittleren arteriellen und venösen Blutzuckerkonzentrationen ist in Abbildung 9 dargestellt.

Als nahezu konstant konnte das Verhalten der mittleren arteriellen Werte bezeichnet werden. Über den gesamten Zeitraum der Untersuchung hielt sich ein durchschnittlicher Wert von $85\text{mg}\% \pm 1\text{mg}\%$.

Der mittlere venöse Blutzuckerspiegel lag zu Beginn der Untersuchung $6\text{mg}\%$ tiefer als der arterielle bei $80\text{mg}\%$. Nach einer konstanten Ruhephase fiel der venöse Spiegel innerhalb der ersten $2 \frac{1}{2}$ Minuten der Milchsäureinfusion signifikant auf $73,8\text{mg}\%$ ab ($p < 0.05$). Zu diesem Zeitpunkt hatte der Glucosegehalt des venösen Blutes seinen Tiefstand, stieg danach aber bis zur 12. Minute der Erholungsphase gleichmäßig verlaufend wieder bis auf $82,3\text{mg}\%$ an. Dieser Wert wurde bis zum Abschluß der Untersuchung gehalten.

Konstante mittlere arterio-venöse Differenzen für Glucose verdoppelten sich innerhalb der ersten Hälfte der Infusion ($0.32\text{mmol/l} - 0.63\text{mmol/l}$), nahmen jedoch danach gleichmäßig bis auf einen Endwert von 0.07mmol/l wieder ab.

Ein ähnliches Verhalten konnten wir für die Glucosegewebsaufnahme feststellen. Jedoch verdreifachte sich die Glucoseaufnahme im Zeitraum der ersten 2,5 Minuten unter Milchsäureeinfluß. Auch gegen Ende der Infusion lag die Gewebsaufnahme noch deutlich über den Ruhewerten ($1.82 \mu\text{mol/min} \times 100\text{ml}$ Gewebe gegenüber $0.76 \mu\text{mol/min} \times 100\text{ml}$ Gewebe).

Tabelle 12 : Glucose (mg%)

	-15'	0'	2.5'	5'	11'	17'	23'
K.G.a	85.13	87.16	84.79	83.00	79.23	88.93	84.99
v	83.02	82.00	75.22	76.78	80.72	86.42	83.30
a-v	2.09	5.16	10.67	6.22	-1.49	2.49	1.60
P.H.a	84.99	78.09	82.55	84.18	79.91	79.51	82.96
v	86.68	79.44	82.08	75.99	75.65	82.08	81.54
a-v	-1.69	-1.35	0.47	8.19	4.26	-2.57	1.42
B.R.a	92.22	90.03	86.51	89.81	97.58	95.89	92.29
v	90.58	88.68	79.85	88.28	91.27	93.79	94.47
a-v	1.64	1.35	6.66	1.53	6.31	2.10	-2.16
H.W.a	86.99	85.02	85.91	86.99	--	85.50	--
v	75.61	78.05	71.54	71.75	--	76.83	--
a-v	11.38	6.97	14.37	15.24	--	8.67	--
G.K.a	84.75	81.22	81.19	81.16	81.70	81.43	78.71
v	77.08	69.47	67.78	69.07	68.18	72.60	72.67
a-v	7.67	11.75	13.41	12.09	13.52	8.93	6.04
S.G.a	80.26	90.20	87.25	84.35	84.08	80.74	76.25
v	79.16	76.04	66.31	74.89	75.50	78.50	77.13
a-v	1.10	14.16	20.94	9.46	8.58	2.24	-0.88
R.H.a	88.99	86.05	86.43	86.80	89.63	92.47	88.44
v	69.87	85.44	73.97	77.86	88.99	86.12	86.53
a-v	18.12	0.61	12.46	8.94	0.64	6.35	1.91
$\bar{a}$	86.190	85.396	84.947	85.184	85.355	86.353	83.940
s	3.477	4.124	2.098	2.674	6.453	5.856	5.455
s.e.m.	1.03	1.05	0.78	1.00	2.04	2.01	2.01
$\bar{v}$	80.286	79.874	73.821*	76.289	80.052	82.334	82.607
s	6.505	5.851	5.407	5.696	8.034	6.570	6.911
s.e.m.	2.04	2.01	2.00	2.01	3.02	2.04	2.08
a-v	5.759	5.521	11.283	8.810	5.637	4.016	1.337
s	6.499	5.404	5.945	4.011	4.707	3.832	2.573
s.e.m.	2.44	2.04	2.24	1.51	1.92	1.45	1.05
Gewebs- abgabe bzw. aufnahme $\mu\text{mol/min} \times 100\text{ml Gewebe}$	0.92	0.76	2.28	1.82	0.53	0.34	0.05

* $p < 0.05$

2.2.1.2 Laktat

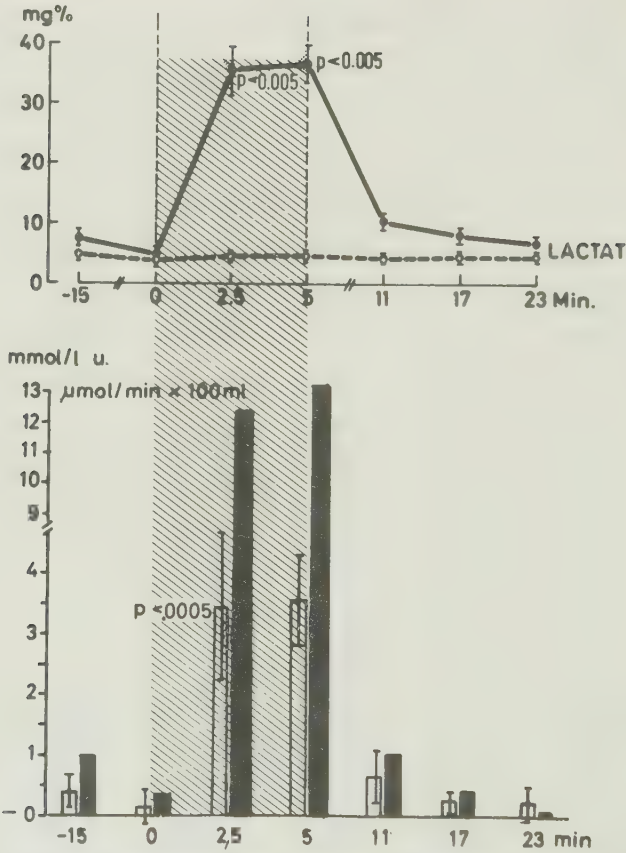


Abb.10 : Das Verhalten von Laktat. Angaben und Symbole siehe Abbildung 9.

Eine Übersicht über das Verhalten der mittleren arteriellen und venösen Laktatspiegel gibt Abbildung 10. Das Verhalten des Laktat spielte in diesem Abschnitt der Untersuchung insofern eine besondere Rolle, als es zur Beurteilungsgrundlage des durch die Milchsäureinfusion ausgeübten Einflusses auf die Unterarmmuskulatur wurde. Die arteriellen und venösen Veränderungen des Laktat stellten somit die Richt-

linien zur Erfüllung der Voraussetzungen für die Imitation einer Arbeit am Unterarmmodell dar (siehe Abs. 1.1).

Das konstante Verhalten der mittleren arteriellen Laktat Spiegel zeigte, daß keine Rezirkulation von Milchsäure zu irgendeiner Phase der Untersuchung stattfand. Die Konzentrationen im arteriellen Blut lagen im unteren Normbereich (siehe Abb.10).

Von mittleren venösen Ruhewerten, die um 1 - 2mg% höhere Konzentrationen als die mittleren arteriellen Ruhewerte aufzeigten, stieg unter Infusionseinfluß der Laktatgehalt des venösen Blutes bis zur 2 1/2. Minute auf 35mg% an. Im weiteren Verlauf verursachte die Laktatinfusion nur noch einen geringen Anstieg auf 36mg%. Dieser und erstgenannter Wert waren von den Ruhewerten signifikant unterschieden ($p < 0.0005$). Das Absetzen der Infusion ließ den durchschnittlichen venösen Laktatgehalt bereits innerhalb der ersten sechs Minuten der Erholung auf 10mg% absinken. Der weitere Erholungsverlauf erbrachte keine Veränderungen mehr.

Ebenso signifikante Veränderungen standen im Vordergrund des Verhalten der mittleren arterio-venösen Milchsäuredifferenzen. Signifikant von den Ruhewerten waren jeweils die arterio-venösen Differenzen zur Hälfte und zum Ende der Infusion zu unterscheiden ($p < 0.0005$).

Die Gewebsabgabe, in diesem Fall von der intraarteriellen Laktatinfusion bestimmt, machte das Angebot von großen Mengen Laktat an das Muskelgewebe deutlich.

Tabelle 13 : Laktat (mg%)

	-15'	0'	2.5'	5'	11'	17'	23'
K.G.a	5.98	2.55	3.16	5.90	2.44	5.09	--
v	9.52	7.53	47.82	41.29	11.18	9.85	7.75
a-v	-3.54	-4.98	-44.66	-35.39	-8.74	-4.76	--
P.H.a	5.43	5.65	5.74	5.74	6.63	7.95	8.83
v	11.15	9.72	32.04	43.74	12.60	9.72	6.84
a-v	-5.62	-4.07	-26.30	-38.00	-5.97	-1.77	1.99
B.R.a	5.65	4.88	6.76	4.54	7.98	6.21	6.21
v	8.20	4.88	24.72	26.38	6.10	6.54	--
a-v	-2.55	0.0	-17.96	-22.84	1.88	-0.43	--
H.W.a	4.20	4.76	4.24	3.74	--	1.93	--
v	3.51	1.24	35.95	34.36	--	3.74	--
a-v	0.69	3.52	-31.71	-30.62	--	-1.81	--
G.K.a	3.10	2.66	3.71	4.77	2.11	1.11	3.44
v	11.86	4.43	33.81	40.35	10.53	7.20	9.86
a-v	-8.76	-1.77	-30.10	-35.58	-8.42	-6.09	-6.42
S.G.a	3.37	3.33	2.77	2.22	1.56	2.22	1.11
v	4.27	2.14	18.67	23.78	5.11	4.67	2.89
a-v	-0.90	1.19	-15.90	-21.56	-3.55	-2.45	-1.78
R.H.a	3.90	3.12	4.67	6.22	7.68	8.68	4.79
v	6.48	5.69	53.70	46.55	15.41	9.15	7.15
a-v	-2.58	-2.57	-49.13	-40.33	-7.73	-0.47	-2.36
$\bar{a}$	4.519	3.850	4.436	4.733	4.733	4.741	4.876
s	1.073	1.136	1.316	1.306	2.740	2.817	2.595
s.e.m.	0.405	0.429	0.495	0.490	1.111	1.059	1.179
$\bar{v}$	7.556	5.090	35.244*	36.636*	10.155	7.267	6.898
s	3.010	2.719	11.321	8.105	3.575	2.266	2.264
s.e.m.	1.13	1.02	4.26	3.07	1.45	1.01	1.01
a-v	-3.323	-1.240	-30.823*	-32.046*	-5.422	-2.540	-2.264
s	2.879	2.781	11.567	6.809	3.707	1.979	2.678
s.e.m.	1.09	1.08	4.36	2.56	1.51	0.75	1.19
Gewebs-							
abgabe	0.92	0.34	12.4	13.2	1.03	0.42	0.02
$\mu\text{mol/min} \times 100\text{ml Gewebe}$							

* $p < 0.0005$

2.2.1.3 Pyruvat

In Tabelle 14 sind die mittleren und individuellen, arteriellen und venösen Pyruvatspiegel und die mittleren und individuellen arterio-venösen Differenzen aufgeführt.

Zu den beiden Meßpunkten zur Hälfte und zum Ende der Infusion, zeigten die individuellen arteriellen und venösen Werte sehr unterschiedliches Verhalten. Im gleichen Maße hielten sich negative und positive arterio-venöse Differenzen während Infusion die Waage.

Die Mittelwertskurve der arteriellen Pyruvatspiegel wies zwei Gipfel auf. Zu Beginn der Untersuchung lag der Ausgangswert bei 0.7mg%, die mittleren Pyruvatkonzentrationen fielen dann bis zum Ende der Infusion auf 0.42mg% gleichmäßig ab. Von der 6. Minute der Erholungsphase an, in der das zweite Maximum der Kurve lag, wiederholte sich der gleiche Vorgang. Eine Umkehrung dessen zeigte das Verhalten der Mittelwertskurve der venösen Pyruvatspiegel. Ein Anstieg der durchschnittlichen venösen Pyruvatgehalte bis zur 2.5. Minute der Infusion und ein folgender Abfall bis zum Ende der Erholungsphase kennzeichneten den Verlauf dieser Kurve. Während der Infusion lagen dabei die mittleren venösen Werte über denen der arteriellen.

Die mittleren arterio-venösen Differenzen des Pyruvat waren in Ruhe positiv. Unter Infusionseinfluß ergaben sich nicht signifikante negative Werte, denen in der Erholungsphase ein Wechsel von negativen und positiven arterio-venösen Differenzen folgte.

Unter Infusionseinfluß war zwar eine Gewebsabgabe von Pyruvat festzustellen, doch erwies sie sich als nicht signifikant

Tab.14 : Pyruvat (mg%)

	-15'	0'	2.5'	5'	11'	17'	23'
K.G. a	0.17	0.46	0.56	0.24	0.50	0.17	0.13
v	0.66	0.17	0.33	0.73	0.50	0.56	0.76
a-v	-0.49	0.39	0.23	-0.49	0.0	-0.49	-0.63
P.H. a	0.0	0.20	0.03	--	0.06	0.06	0.33
v	0.06	0.0	0.30	0.06	0.23	0.23	0.26
a-v	-0.06	0.20	-0.30	--	-0.17	-0.17	0.07
B.R. a	0.46	0.37	0.06	0.06	0.06	0.0	0.03
v	0.0	0.20	0.53	0.50	0.0	0.37	0.17
a-v	0.46	0.17	-0.47	-0.44	0.06	-0.37	-0.14
H.W. a	1.26	1.06	0.95	0.83	--	0.30	--
v	0.79	0.79	0.70	0.76	--	0.76	--
a-v	0.47	0.27	0.25	0.07	--	-0.46	--
G.K. a	1.06	0.56	0.51	0.46	1.06	0.50	0.17
v	0.53	0.60	0.46	0.17	0.20	0.73	0.30
a-v	0.53	-0.04	0.05	0.29	0.86	-0.23	-0.13
S.G. a	0.88	1.16	0.97	0.73	1.16	1.00	1.00
v	1.11	0.87	0.83	0.30	0.70	0.60	0.40
a-v	-0.23	0.29	0.14	0.43	0.46	0.40	0.60
R.H. a	1.10	0.17	0.18	0.20	0.94	0.60	0.33
v	0.63	0.80	1.33	1.13	1.50	0.53	0.43
a-v	0.47	-0.63	-1.15	-0.93	-0.56	0.07	-0.10
$\bar{a}$	0.704	0.596	0.466	0.420	0.630	0.376	0.332
s	0.457	0.366	0.366	0.282	0.452	0.326	0.317
s.e.m	0.17	0.14	0.14	0.12	0.18	0.12	0.13
$\bar{v}$	0.540	0.490	0.644	0.521	0.522	0.540	0.387
s	0.365	0.331	0.328	0.350	0.492	0.175	0.188
s.e.m	0.14	0.12	0.12	0.14	0.20	0.07	0.08
a-v	0.027	0.104	-0.187	-0.122	0.117	-0.177	-0.077
s	0.424	0.316	0.463	0.510	0.451	0.296	0.358
s.e.m	0.16	0.12	0.17	0.19	0.18	0.11	0.15

Gewebs-

aufnahme

bzw 0.0086 0.029 -0.072 -0.052 0.022 -0.031 -0.006

abgabe

umol/lmin x 100ml Gewebe

gegenüber der Gewebsaufnahme in Ruhe und der Gewebsabgabe während der Erholung.

2.2.2 Fettstoffwechsel

2.2.2.1 Freie Fettsäuren

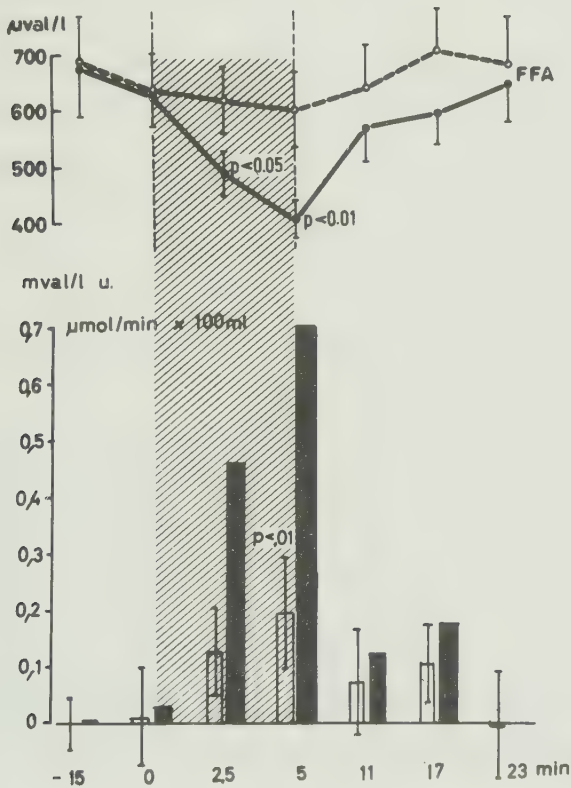


Abb.11 : Das Verhalten der mittleren arteriellen und venösen freien Fettsäurespiegel, mittleren arterio-venösen Differenzen und der Gewebsaufnahme in Ruhe, unter Laktatinfusion und in Erholung. Angaben und Symbole siehe Abb. 9.

Tabelle 15 : Freie Fettsäuren ($\mu\text{val/l}$)

	-15'	0'	2.5'	5'	11'	17'	23'
K.G.a	959	800	767	825	765	953	960
v	994	726	481	507	586	723	858
a-v	-35	74	286	318	179	230	102
P.H.a	460	436	419	430	421	416	430
v	500	385	321	294	304	330	371
a-v	-40	51	98	136	117	86	59
B.R.a	394	440	518	476	640	766	770
v	384	469	410	350	651	562	721
a-v	10	-29	108	126	-11	208	49
H.W.a	453	471	513	555	--	671	--
v	443	625	470	436	--	576	--
a-v	10	-154	43	119	--	95	--
G.K.a	755	823	780	703	589	670	531
v	749	775	691	441	589	623	691
a-v	6	48	89	262	0.0	47	-160
S.G.a	800	845	840	835	960	930	900
v	675	675	605	515	765	800	--
a-v	125	170	235	320	195	130	--
R.H.a	940	609	476	343	440	502	453
v	1004	684	436	271	484	483	555
a-v	-64	-75	40	72	-44	19	-102
$\bar{a}$	680.14	632.00	616.14	595.29	635.83	701.14	674.00
s	222.71	173.95	159.69	180.73	186.41	186.26	212.49
s.e.m.	83.0	65.0	59.1	67.1	76.0	69.1	86.1
$\bar{v}$	678.43	619.86	487.71*	402.00**	563.17	585.29	639.20
s	234.38	131.17	114.61	91.03	143.22	142.80	165.00
s.e.m.	87.1	49.0	42.1	37.1	57.1	53.3	73.0
a-v	1.714	12.143	128.429	193.286**	72.667	116.429	-10.40
s	57.023	98.873	87.995	95.984	94.982	72.866	101.734
s.e.m.	21.6	37.2	33.0	36.0	38.6	27.4	41.5
Gewebs- aufnahme	0.005	0.029	0.462	0.715	0.125	0.179	-0.007
$\mu\text{mol/min} \times 100\text{ml Gewebe}$							

* $p < 0.05$

** $p < 0.01$

Die mittleren arteriellen freien Fettsäurekonzentrationen fielen während der Ruhephase und der Laktatinfusion um $64 \mu\text{val/l}$ leicht ab. Ansteigende Tendenz der arteriellen FFS-Spiegel zeigte sich im Verlauf der Erholungsphase mit einem überschießenden Wert in der 12. Minute. Diese Änderungen erwiesen sich jedoch als nicht signifikant (siehe Abb. 11). Nach parallelem Verlauf mit den arteriellen Fettsäurespiegeln divergierte das Kurvenverhalten der mittleren venösen Fettsäurekonzentrationen unter Milchsäureeinfluß. Sowohl der Wert der 2 1/2. Minute der Infusion ($487 \mu\text{val/l}$), als auch der folgende Infusionsendwert ($402 \mu\text{val/l}$) waren statistisch signifikant vom Ruhewert verschieden ($p < 0.05$ bzw. $p < 0.01$). In der Zeit der Erholung näherten sich die mittleren venösen Werte den mittleren arteriellen wieder (siehe Abb. 11). Die mittleren arterio-venösen Differenzen der freien Fettsäuren zeigten in Ruhe ein minimales Verschwinden der FFS in die Muskulatur an. Dagegen nahm unter Laktateinfluß die arterio-venöse Differenz sprunghaft um das Zehnfache zu. Die arterio-venöse Differenz erhöhte sich bis zum Infusionsende noch auf $193 \mu\text{val/l}$, und bedeutete damit eine statistisch signifikante Veränderung ($p < 0.01$). Noch 12 Minuten lang waren die arterio-venösen Differenzen in der Erholungsphase im Vergleich zu den Ruhewerten erhöht. Sie erreichten jedoch deren Niveau mit Abschluß der Untersuchung wieder.

Das Verhalten der Fettsäure-Gewebssaufnahme verdeutlichte die signifikante Veränderung unter Milchsäureeinfluß gegenüber Ruhe. Sie fand Ausdruck in einer 20- und 30-fachen Zunahme der Aufnahme von freien Fettsäuren in die Muskulatur. Dieser Effekt war noch nach 12 Minuten nach Infusionsende zu sehen.

2.2.2.2 Glycerin

Eine zuverlässige Beurteilung der Mittelwerte der individuellen Ergebnisse im Verhalten des Glycerin war bis zur 17. Minute nach Infusionsbeginn, gleichbedeutend mit 32 Minuten nach Untersuchungsbeginn, gegeben. Aufgrund der geringen Anzahl der individuellen Daten zum danach folgenden Zeitpunkt sollten die Mittelwerte des arteriellen und venösen Gehaltes und der arterio-venösen Differenz unberücksichtigt bleiben (siehe Tab.16).

Unter Berücksichtigung der Standardabweichung fanden wir konstante mittlere arterielle Glycerinkonzentrationen in Ruhe, unter Laktateinfluß und innerhalb der ersten 6 Minuten der Erholungsphase. Die nach weiteren 6 Minuten gefundene durchschnittliche Glycerinkonzentration war demgegenüber leicht erhöht.

Die höheren mittleren venösen Glyceringehalte verhielten sich während der Ruhephase bis zur Hälfte der Infusionsdauer annähernd konstant. Nach weiteren 2 1/2 Minuten der Milchsäurezufuhr fiel die mittlere venöse Glycerinkonzentration um 12 $\mu\text{mol/l}$. In der folgenden Erholungsperiode pendelte sich der Glycerinspiegel auf höheren Werten, die jedoch unter den eingangs Gefundenen lagen, wieder ein.

Die negativen mittleren arterio-venösen Differenzen in Ruhe und bis zur Hälfte der Infusion, zeigten den in dieser Zeit vermehrten Glyceringehalt des venösen Blutes an (siehe Tab.16). Erst nach der zweiten Infusionshälfte machte sich der Milchsäureeinfluß bemerkbar : die mittlere arterio-venöse Differenz wurde positiv (siehe Tab.16).

Tab.16:Glycerin ($\mu\text{mol/l}$)

	-15'	0'	2.5'	5'	11'	17'	23'
K.G. a	79.6	92.1	62.1	62.6	90.6	86.6	--
v	79.1	108.2	108.7	87.1	101.7	91.6	97.7
a-v	0.5	-16.1	-46.6	-24.5	-11.1	-5.0	--
H.R. a	72.26	88.64	81.13	79.13	114.68	117.69	104.67
v	68.61	68.11	64.60	16.53	45.57	10.52	67.61
a-v	4.01	20.53	16.53	62.60	69.11	107.17	37.08
H.W. a	39.5	61.0	65.0	69.0	--	73.0	--
v	70.0	76.0	94.5	73.0	--	120.0	--
a-v	-30.5	-17.0	-29.5	-4.0	--	-47.0	--
G.K. a	64.0	56.5	59.5	62.5	44.0	57.0	50.5
v	72.0	90.0	70.0	56.6	63.5	57.0	47.5
a-v	-8.0	-35.5	-10.5	5.9	-19.5	0.0	3.0
S.G. a	82.63	57.09	79.13	101.16	81.63	75.62	69.61
v	103.16	93.15	64.10	99.65	99.16	72.61	--
a-v	-20.53	-36.06	15.03	1.51	-17.53	3.01	--
R.H. a	64.5	49.0	32.3	25.5	22.0	52.5	26.0
v	--	52.0	59.0	55.5	56.0	57.0	--
a-v	--	-13.0	-26.7	-30.0	-34.0	-4.5	--
$\bar{a}$	67.082	65.722	63.193	66.648	70.582	77.068	62.678
s	14.155	18.784	16.064	22.654	33.269	21.471	28.719
s.e.m.	5.07	7.06	6.05	9.02	15.07	8.07	14.35
$\bar{v}$	78.574	81.243	76.817	64.713	73.186	68.122	70.397
s	12.812	18.259	18.276	26.660	22.976	33.735	20.629
s.e.m.	5.74	7.45	7.45	10.89	10.21	13.75	11.90
a-v	-10.904	-15.855	-13.623	1.935	-2.604	8.947	20.040
s	12.943	18.498	23.276	30.141	36.631	47.026	17.040
s.e.m.	5.39	7.39	9.49	12.03	16.35	19.10	12.00

Gewebs- abgabe bzw. aufnahme $\mu\text{mol/min} \times 100\text{ml Gewebe}$	-0.031	-0.038	-0.049	0.007	-0.0045	0.014	0.014
---	--------	--------	--------	-------	---------	-------	-------

Durch die unter Milchsäure gesteigerte Durchblutung war die Glyceringewebsabgabe in der 2 1/2. Minute der Infusion im Vergleich zur Ruheabgabe erhöht. Im weiteren Verlauf der Untersuchung waren die Werte der Gewebsveränderungen nur geringen Schwankungen unterworfen.

2.2.2.3 β -Hydroxybuttersäure

Die mittleren arteriellen β -Hydroxybutyratspiegel waren innerhalb tolerabler Schwankungsbreiten ($\pm 0.3 \text{ mg\%}$ bzw. $\pm 26 \mu\text{mol/l}$) über den gesamten Verlauf der Untersuchung konstant. In mg-Dimension lagen die mittleren arteriellen β -hydroxybutyrat-Konzentrationen bei $2.2 \text{ mg\%}$ und in μmol -Dimension bei $214 \mu\text{mol/l}$ (siehe Tab. 17).

Die mittleren venösen β -Hydroxybuttersäure-Gehalte lagen in Ruhe zwischen $180 \mu\text{mol/l}$ bzw. $1.9 \text{ mg\%}$ und $206 \mu\text{mol/l}$ bzw. $2.1 \text{ mg\%}$. Die Milchsäurezufuhr bewirkte bereits in der 2 1/2. Minute nach deren Beginn einen deutlichen Anstieg um etwa 40% (siehe Tab. 17). In den folgenden 2,5 Minuten der Infusion fiel der venöse β -HOB-Spiegel auf einen Wert von $235 \mu\text{mol/l}$ bzw. $2.5 \text{ mg\%}$, der innerhalb enger Grenzen bis zum Ende der Untersuchung erhalten blieb.

In Ruhe ergaben sich positive mittlere arterio-venöse Differenzen für β -HOB. Die zusätzliche Abgabe von β -HOB in das venöse Blut verursachte unter Milchsäurewirkung eine negative arterio-venöse Differenz, deren tiefster Wert in der 2 1/2. Minute der Infusion erreicht wurde. Negative Werte kennzeichneten den weiteren Verlauf des Verhaltens der arterio-venösen Differenzen. Innerhalb der negativen arterio-venösen Differenzen entwickelte sich jedoch eine steigende Tendenz.

Tab. 17 : β -Hydroxybuttersäure (mg%)

	-15'	0'	2.5'	5'	11'	17'	23'
K.G. a	2.79	2.03	0.93	1.60	1.69	0.51	0.93
v	2.78	2.28	2.28	2.45	1.41	0.51	0.97
a-v	0.01	-0.25	-1.35	-0.85	0.28	0.0	-0.04
P.H. a	0.38	0.80	0.93	1.22	0.59	0.88	0.67
v	0.63	0.88	1.52	1.81	1.89	0.80	0.90
a-v	-0.25	-0.08	-0.59	-0.59	-1.30	0.08	-0.23
B.R. a	0.63	0.59	0.59	1.05	0.72	0.29	0.59
v	0.34	0.84	0.55	0.63	0.29	0.84	0.46
a-v	0.29	0.25	0.05	0.42	0.43	-0.55	0.13
H.W. a	0.63	0.63	0.68	0.72	--	0.76	--
v	0.04	0.46	0.30	0.34	--	--	--
a-v	0.59	0.17	0.38	0.37	--	--	--
G.K. a	3.89	4.27	4.06	3.85	3.72	3.08	3.08
v	2.58	2.62	3.42	2.96	2.58	2.96	2.92
a-v	1.31	1.65	0.64	0.89	1.14	0.12	0.16
S.G. a	3.17	2.40	2.33	2.27	2.18	1.97	1.80
v	2.18	2.83	7.66	5.01	3.00	3.77	2.10
a-v	0.99	-0.43	-5.33	-2.74	-0.82	-1.80	-0.30
R.H. a	6.05	4.90	4.56	4.22	4.22	6.01	5.03
v	4.60	5.11	4.60	4.26	5.88	5.07	7.76
a-v	1.45	-0.21	-0.04	-0.04	-1.66	0.94	-2.73
$\bar{a}$	2.506	2.226	2.011	2.133	2.187	1.929	2.017
s	1.948	1.638	1.555	1.288	1.380	1.895	1.596
s.e.m.	0.73	0.62	0.59	0.48	0.56	0.71	0.65
$\mu\text{mol/l}$	240.5	213.9	192.5	204.0	204.5	184.9	192.9
$\bar{v}$	1.879	2.146	2.904	2.456	2.508	2.326	2.518
s	1.517	1.495	2.402	1.606	1.738	1.725	2.485
s.e.m.	0.57	0.56	0.99	0.61	0.71	0.70	1.01
$\mu\text{mol/l}$	180.0	205.9	279.0	234.5	240.1	223.2	241.0
a-v	0.627	0.157	-0.891	-0.363	-0.322	-0.058	-0.502
s	0.602	0.648	1.911	1.119	1.005	0.847	1.011
s.e.m.	0.23	0.24	0.72	0.42	0.41	0.32	0.41
$\mu\text{mol/l}$	60.4	15.1	-85.7	-34.9	-31.1	-9.47	-48.3
Gewebs- aufnahme bzw. abgabe $\mu\text{mol/min} \times 100\text{ml Gewebe}$	0.174	0.037	-0.308	-0.129	-0.035	-0.015	-0.034

Im Verhalten der Gewebsveränderungen standen sich β -HOB-Gewebsaufnahme in Ruhe und Gewebsabgabe unter Milchsäureeinfluß und in Erholung gegenüber. Das Maximum der Gewebsabgabe wurde in der 2 1/2. Minute der Laktatinfusion erreicht (siehe Tab.17).

2.3 Verhalten von Insulin

Tabelle 18 enthält eine Zusammenstellung über das Verhalten der individuellen und mittleren arteriellen und venösen Insulinspiegel und der individuellen und mittleren arterio-venösen Differenzen. Die Konzentrationen aller individuellen Insulinspiegel lagen im Bereich der, auf den postabsorptiven Zustand bezogenen Norm.

Der Verlauf der mittleren arteriellen Insulinspiegel gestaltete sich innerhalb der Ruhephase, während der Dauer der Infusion und bis zur 12. Minute der Erholung weitgehend konstant. Der innerhalb dieses Zeitraumes schleichende Abfall lag noch weit im Bereich der Standardabweichung (siehe Tab.18). Die mittleren venösen Insulinkonzentrationen lagen in Ruhe mit den arteriellen auf gleicher Höhe. Unter dem Einfluß der Milchsäureinfusion erfolgte ein Abfall um 1.8 und 2.3 $\mu\text{E/ml}$ gegenüber dem Ruhewert. In der folgenden Erholungsphase erreichte der mittlere venöse Insulingehalt wieder annähernd den Ausgangswert.

Negative arterio-venöse Differenzen des Insulin wurden im Mittel unter Laktateinfluß deutlich positiv (siehe Tab.18). In der folgenden Erholung stieg die mittlere arterio-venöse Differenz nach einem erneuten negativen Wert zu Beginn wieder

Tab. 18 : Insulin ($\mu\text{E}/\text{ml}$)

	-15'	0'	2.5'	5'	11'	17'	23'
K.G. a	9.2	6.4	8.6	7.3	6.2	5.9	7.4
v	8.7	6.8	5.6	5.4	7.1	6.7	6.5
a-v	0.5	-0.4	3.0	1.9	-0.9	-0.8	0.9
P.H. a	9.2	10.4	8.2	6.4	8.1	5.7	13.4
v	14.4	13.9	9.4	7.3	9.8	4.2	6.0
a-v	-5.2	-3.5	-1.2	-0.9	-1.7	1.5	7.4
B.R. a	18.5	18.4	15.2	13.1	10.5	6.7	10.1
v	16.5	14.1	11.6	10.2	12.5	8.5	9.9
a-v	2.0	4.3	3.6	2.9	-2.0	-1.8	0.2
H.W. a	7.1	5.4	6.5	7.7	--	7.2	--
v	7.1	6.8	4.6	5.2	--	5.9	--
a-v	0.0	-1.4	1.9	2.5	--	1.3	--
G.K. a	4.1	4.6	4.4	4.1	4.2	4.6	5.2
v	3.8	4.5	3.6	3.8	3.0	3.7	5.5
a-v	0.3	0.1	0.8	0.3	1.2	0.9	-0.3
S.G. a	6.1	6.6	7.5	8.4	10.0	10.1	10.1
v	8.0	6.7	6.1	6.0	7.7	6.7	--
a-v	-1.9	-0.1	1.4	2.4	2.3	3.4	--
R.H. a	9.0	5.4	5.5	5.6	6.2	6.7	6.8
v	6.9	5.1	3.9	3.8	6.4	6.8	5.2
a-v	2.1	0.3	1.6	1.8	-0.2	-0.1	1.6
$\bar{a}$	9.029	8.171	7.979	7.514	7.533	6.923	8.833
s	4.249	4.525	3.258	2.636	2.231	1.582	2.691
s.e.m.	1.60	1.71	1.23	0.94	0.91	0.60	1.10
$\bar{v}$	9.343	8.271	6.400	5.971	7.750	6.071	6.620
s	4.152	3.717	2.780	2.070	2.932	1.530	1.699
s.e.m.	1.72	1.40	1.04	0.77	1.19	0.58	0.76
a-v	-0.314	-0.100	1.579	1.557	-0.080	0.621	1.690
s	2.351	2.168	1.447	1.265	1.651	1.566	2.795
s.e.m.	0.89	0.82	0.55	0.48	0.68	0.59	1.15
Gewebs- aufnahme bzw. abgabe $\mu\text{E}/\text{min} \times 100\text{ml Gewebe}$	-0.905	-0.245.	5.70	5.00	-0.137	0.956	1.371

auf positive Werte an.

Eine eindeutige Gewebsaufnahme von Insulin unter dem Einfluß von Milchsäure ergab die Berechnung der Gewebsveränderungen. Werte von 5.70 und 5.0 $\mu\text{E}/\text{min} \times 100\text{ml}$ Gewebe sind deutlich von den geringen Gewebsabgaben in Ruhe und dem uneinheitlichen Verhalten in der Erholungsphase abgesetzt gewesen.

2.4. Besprechung der Ergebnisse über den Einfluß von Milchsäure auf den Stoffwechsel der ruhenden Muskulatur.

Wie die Ergebnisse unserer Untersuchung über den Einfluß von Milchsäure auf die ruhende Muskulatur zeigen, führte eine intraarterielle Milchsäurezufuhr zu Veränderungen im Verhalten der Durchblutung des Muskelgewebes, des Blutzuckers, der freien Fettsäuren und des Insulin (siehe Abb. 9 - 11, und Tab. 12 - 18).

Unter Laktatzufuhr fanden wir eine Steigerung der Gewebsdurchblutung um den Faktor 1,5. Eine Beteiligung an den, unter Belastung ermittelten Durchblutungssteigerungen ist somit für die Milchsäure wahrscheinlich. Große Mengen von Laktat führen zu einer Veränderung der Gewebsosmolalität, die eine Abnahme des Tonus der glatten Gefäßmuskulatur bewirkt (Mellander 1972). Der Dilatation der regelnden präkapillären Sphinkteren kommt dabei eine große Bedeutung zu. Die Hyperämie bei Belastung ist auf diese Weise zum Teil auch durch die Zufuhr von Laktat zu imitieren.

Dem Verhalten der venösen Laktatspiegel unter Milchsäureinfusion kommt aber noch weitere Bedeutung für das Verhalten der Membranpermeabilität zu. Die nicht-lineare Zunahme

der venösen Laktatspiegel bei konstanter Laktatzufuhr deutet an, daß eine konzentrationsabhängige Verschiebung von Laktat in das Gewebe stattfindet. Das bei etwa 30mg% erreichte Gleichgewicht der Laktatdiffusion in die Muskelzelle ist nur über Veränderungen der Membranpermeabilitäten möglich. Den Einfluß von Milchsäure auf die Permeabilität der Zellmembran halten wir somit für wahrscheinlich.

Ein weiterer Befund unserer Untersuchung ist die signifikante Abnahme des venösen Blutzuckers unter Milchsäureeinfluß. Die positive Korrelation der mittleren arterio-venösen Differenzen von Laktat und Glucose deuten gleichfalls daraufhin, daß unter dem Einfluß von Milchsäure vermehrt Glucose im Gewebe zurückgehalten wird (siehe Abb. 12).

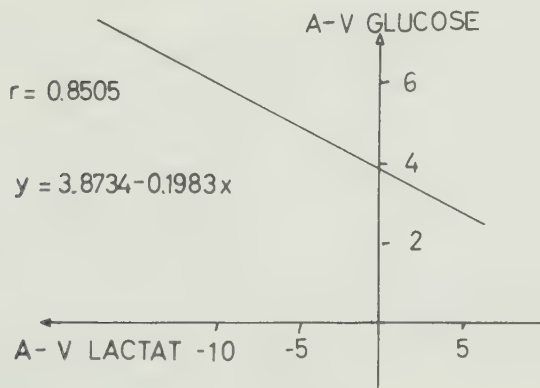


Abb.12 : Korrelation der mittleren arterio-venösen Differenzen von Laktat (Abszisse) und von Glucose (Ordinate)

Hirche und Mitarbeiter konnten bei in vivo Untersuchungen an Hunden zeigen, daß unter hohen Laktatkonzentrationen sowohl die Glucoseaufnahme als auch die Glucoseutilisation

des Herzmuskels vermindert ist.

Bezüglich der Glucoseaufnahme stehen unsere Befunde im Gegensatz dazu. Der venöse Glucoseabfall beim Menschen während Laktatinfusion ist vermutlich durch die vermehrte Gewebsdurchblutung, die am Hund nicht festzustellen war, mitverursacht. Das zeigt deutlich der gleichartige Verlauf der Durchblutungszunahme und des Glucoseabfalles im venösen Blut (siehe Tab.11 und Abb.9). In beiden Fällen wurde das Maximum der Veränderungen zur Hälfte der Infusionsdauer beobachtet. Wenn anschließend ein Anstieg der venösen Glucose Spiegel stattfand, so kann das möglicherweise auf die Bildung von Glucose aus Laktat im Muskelgewebe zurückzuführen sein. Vom Lebergewebe wissen wir, daß Laktatzufuhr zu einer vermehrten Gluconeogenese führt (Reh binder et al. 1972). Eine vermehrte glycolytische Aktivität ist weder am Tier, noch am Menschen zu beobachten (Hirche et al. 1967). Hemmende Einflüsse des Laktat auf Schlüsselenzyme des glycolytischen Abbaus sind beschrieben (Wieland et al. 1971, Reh binder et al. 1972). Die unveränderten Pyruvatspiegel während der Milchsäureinfusion deuten an, daß die in dieser Zeit aufgenommene Glucose nicht genutzt wird.

Große Bedeutung kommt der Einflußnahme der Milchsäure auf das Verhalten der freien Fettsäuren zu. In vitro und in vivo Untersuchungen haben bereits gezeigt, daß Milchsäure das Verhalten der freien Fettsäuren beeinflußt (Miller et al. 1963, Gourley et al. 1964, Dieterle et al. 1971). Wir konnten in dieser Untersuchung einen signifikanten Abfall der venösen FFS-Spiegel und einen signifikanten Anstieg der arterio-venösen Differenz innerhalb der Milchsäureinfusion zeigen.

Die positive Korrelation der mittleren arterio-venösen Differenzen von Laktat und der freien Fettsäuren weist auf den Zusammenhang zwischen Laktat und FFS hin (siehe Abb.13).

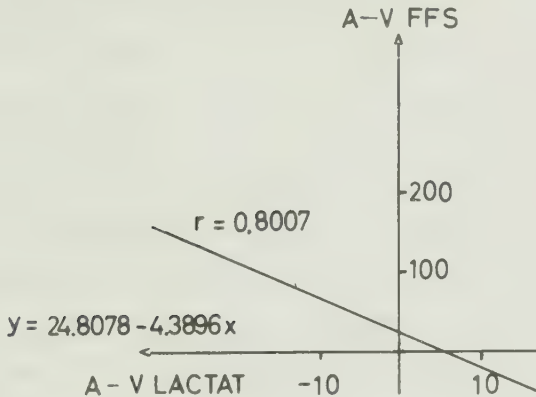


Abb.13 : Korrelation der mittleren arterio-venösen Differenzen des Laktat (Abszisse) und der FFS (Ordinate).

Der antilipolytische Effekt der Milchsäure zeigt sich im Abfall der venösen Glycerinspiegel gleichzeitig mit dem Abfall der freien Fettsäuren im venösen Blut (Miller et al. 1963). Dennoch reicht der antilipolytische Effekt allein nicht aus, die Differenz von $217 \mu\text{mol/l}$ zwischen venösen Ruhewerten und venösen Infusionswerten der FFS zu erklären. Der Anteil der Antilipolyse beträgt etwa $1/4$ der gesamten FFS-Differenz. Die restlichen $3/4$ sind in die Muskulatur aufgenommen worden.

Miller und Mitarbeiter fanden unter Laktatinfusion eine vermehrte CO_2 -Abatmung aus der Oxidation markierter Fettsäuren. Die Zunahme der O_2 -Spannung im Gewebe ist unter Milchsäureeinfluß beschrieben (Hirche et al. 1967, Gourley et al. 1964). In vitro Untersuchungen am Rattenzwerchfell haben gezeigt, daß im glucosefreien Medium die Muskulatur

vermehrt freie Fettsäuren aufnimmt. In diesem Falle liegt es nahe anzunehmen, daß unter vermindertem Glucoseangebot oder Glucosemangel die FFS das Substrat zur Energielieferung für die Zelle darstellen. Randle konnte zeigen, daß unter vermindertem Glucoseangebot eine vermehrte FFS-Oxidation einsetzt. Der Anstieg der venösen β -Hydroxybutyrat-Spiegel während Lakatatinfusion zeigt, daß wahrscheinlich auch im Rahmen unserer Untersuchung die vermehrt aufgenommenen freien Fettsäuren in den oxydativen Abbau eingeschleust wurden. Die Ergebnisse über das Verhalten des Insulin deuten an, daß es zu Veränderungen unter dem Einfluß von Milchsäure kommen kann. Wir nehmen jedoch eine mittelbare Beeinflussung auf dem Wege über eine laktat-induzierte Kapillarbetterweiterung an. Bei konstanten arteriellen Insulinspiegeln muß dann durch die Volumenerweiterung der venöse Insulinspiegel absinken. Ähnliche Befunde sind unter dem Einfluß leichter Arbeitsbelastung am Menschen beschrieben (Garrat et al. 1972).

IV. Generaldiskussion

Wie unsere Ergebnisse aus der Untersuchung des Einflusses von Muskelarbeit auf den Muskelstoffwechsel zeigen, fanden wir folgende Veränderungen :

1. Im Kohlenhydratstoffwechsel : eine vermehrte Glucoseaufnahme in das Muskelgewebe
und eine vermehrte Laktatabgabe,
2. Im Fettstoffwechsel : eine vermehrte Fettsäureaufnahme und
eine vermehrte Glycerinabgabe,

3. Im Verhalten des Insulin : eine Freisetzung von Insulin während Arbeit.

Der Kohlenhydratstoffwechsel der Muskelzelle ist unter Belastung deutlich erhöht. Die Energie zur Muskelkontraktion wird zum größten Teil aus der Glykolyse gewonnen. Dabei kann das Ausgangssubstrat Glukose-6-Phosphat sowohl aus dem Abbau des Glykogen als auch aus der aufgenommenen Glukose stammen. Bergström und Hultmann wiesen unter Belastung eine fast vollständige Entleerung der Glykogenspeicher am Bein des Menschen nach. Ebenso ist aber eine vermehrte Glukoseaufnahme durch das Muskelgewebe des Tieres und des Menschen unter ähnlichen Bedingungen gezeigt worden (Keul et al.1969, Szabo et al.1969, Whichelow et al.1968). Eine Beteiligung von Insulin an der unter Belastung gesteigerten Glukoseaufnahme machten Untersuchungen an jugendlichen Diabetikern und pankreatektomierten Tieren wahrscheinlich (Moxness et al.1964, Schulz et al.1969, Wichilow et al.1969). Einen gewissen Widerspruch stellt dazu die unter Belastung verminderte Insulinsekretion des Pankreas (Reinheimer 1968, Pruett 1970, Franckson et al.1971). Die Antwort des Insulin auf das vermehrte Glukoseangebot muß somit in der Peripherie gegeben werden.

Die periphere Bindung von Insulin ist möglich (Garrat et al. 1971, Rasio 1969, Cuatrecasas 1972). Sowohl das Kapillarendothel als auch Plasmazellmembranen sind als Bindungsorte nachgewiesen worden (Rasio 1969, Kono 1969, Cuatrecasas 1972).

Die Freisetzung aus solchen peripheren Bindungsarten ist bereits gezeigt worden (Rasio 1969).

Wie unsere Ergebnisse zeigen, kommt es während Arbeit zu einer vermehrten Abgabe von Insulin in das Blut. Wir glauben, daß das vermehrte Glukoseangebot im Muskelgewebe im Zusammenhang mit der Insulinfreisetzung steht. Untersuchungen des Arbeitseinflusses während einer Glucoseinfusion erbrachten dieselben Resultate (Dieterle et al.1972). Couturier und Mitarbeiter fanden bei Belastungen an Hunden vereinzelt eine Freisetzung von Insulin.

Jedoch läßt die gesteigerte Laktatabgabe unter Belastung nicht den Schluß zu, daß das erhöhte Glucoseangebot ausschließlich zu einer vermehrten Glucoseutilisation führt. Vielmehr dient die, noch kurze Zeit nach Arbeitsende erhöhte Glucoseaufnahme in das Gewebe vermutlich der Auffüllung der entleerten Glykogenspeicher. Bergström und Hultmann fanden am Menschen nach Belastung eine schnelle Restitution der Glykogenvorräte. Wahrscheinlich ist die Insulinfreisetzung auch nach Arbeit Ausdruck dieser Vorgänge. Zudem ist eine stimulierende Wirkung auf die Glykogensynthetase nachgewiesen worden (Larner 1972).

Eine hypothetische Erklärung, auf welchem Wege es zu einer Freisetzung von peripher-gespeichertem Insulin unter Arbeit kommen kann, ist in Abbildung 14 dargestellt.

Wir gehen von der Existenz zweier Insulinspeicher aus :

1. dem Endothel-Insulinspeicher (Rasio 1969, Garrat et al. 1972),
2. dem Membran-Insulinspeicher (Kono 1969, Cuatrecasas 1972) .

Unter der Voraussetzung, daß beide Insulinspeicher miteinander im Gleichgewicht stehen, führt die Entfernung von Insulin aus diesem Gleichgewicht zu einer Freisetzung von Insulin aus einem der beiden Speicher. Camu und Mitarbeiter fanden eine

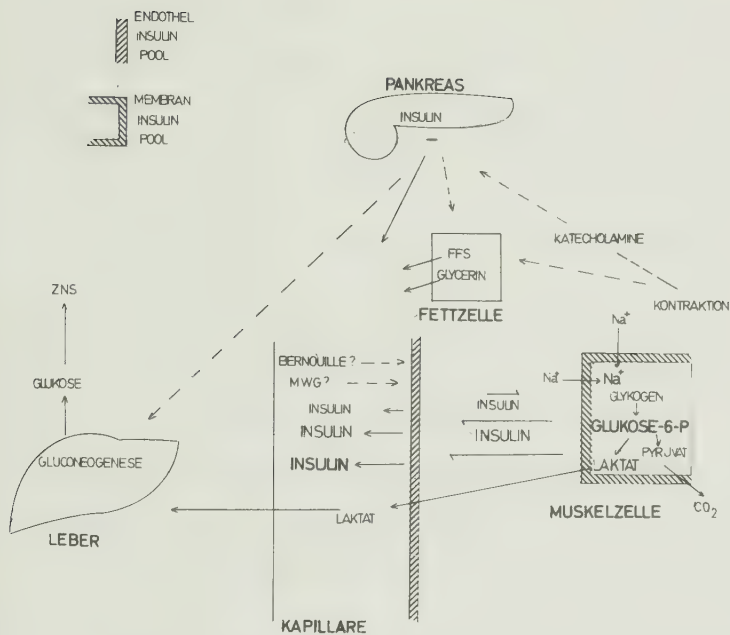


Abb. 14 : Hypothetische Darstellung über das Zustandekommen der arbeitsbedingten Insulinfreisetzung und ihrer Folgen auf Leber und Fettzelle. (- - - Einfluß von Faktoren, ——— Substratverschiebungen)

Erhöhung des Insulingehaltes in der Lymphe nach intra-arterieller Insulininfusion am Hinterfuß des Hundes.

Die Abgabe von Insulin aus Membranbindungen verläuft nach einer konzentrationsabhängigen Kinetik erster Ordnung (Cuatrecasas 1972). Das Gleichgewicht zwischen Bindung und Abgabe liegt bei einer Konzentration von 10 $\mu\text{E}/\text{ml}$. Diese Konzentration entspricht dem Insulingehalt des Blutes im postabsorptiven Zustand. Unter dem Einfluß der Arbeit sinkt

einerseits die Sekretionsrate des Pankreas, andererseits ist das Glukoseangebot im Muskelgewebe erhöht. Aufgrund der erniedrigten Insulinkonzentration im arteriellen Blut und am endothelialen Insulinpool wird daraus Insulin freigesetzt. Entlang dem Konzentrationsgefälle zwischen den Insulingehalten der beiden Insulinspeicher wird auch aus dem Membran-Insulinspeicher Insulin abgegeben.

Ein zweiter Faktor, der zu einer Abgabe von Insulin aus dem Endothel-Insulinspeicher führen kann, ist die Abnahme der seitlichen Andruckkräfte einer Flüssigkeit bei Zunahme der Flußgeschwindigkeit (Bernouille'sches Gesetz).

Die durch diese Faktoren abgegebene Insulinmenge führt zu dem, von uns gemessenen Anstieg des Insulin im venösen Blut.

Die von uns gefundene erhöhte Fettsäureaufnahme scheint nicht mit den Veränderungen im Verhalten des Insulin in Zusammenhang zu stehen. Issekutz und Mitarbeiter zeigten, daß die FFS-Aufnahme auch am pankreatektomierten Tier unter Arbeit erhöht ist. Um den Einfluß der Belastung auf den Muskelstoffwechsel zu imitieren, infundierten wir Milchsäure.

Unter Laktateinfluß ergab sich eine signifikant-erhöhte Aufnahme von freien Fettsäuren in die ruhende Muskulatur. In vitro Untersuchungen am Rattenzwerchfell erbrachten die gleichen Ergebnisse (Dieterle et al. 1971). Miller und Mitarbeiter konnten unter Laktateinfluß eine Zunahme der FFS-Utilisation bei vermindertem Fettsäureangebot nachweisen. Wir glauben, daß die Energiegewinnung in der ersten Phase der Belastung vornehmlich aus der Glykolyse stattfindet und im weiteren Verlauf aus der Oxidation der freien Fett-

säuren gespeist wird. Messungen des RQ während Arbeit zeigten einen Anstieg zu Beginn der Arbeit und einen Abfall mit zunehmender Dauer der Belastung (Keul et al.1969). .

Die Ergebnisse unserer Untersuchungen machen es wahrscheinlich, daß die Glucoseaufnahme während Arbeit insulinabhängig und die FFS-Aufnahme milchsäureabhängig ist.

Einen interessanten klinischen Aspekt bietet das McArdle-Syndrom, das einen genetisch-bedingten Mangel an Muskelphosphorylase darstellt. Belastung dieser Patienten führt nicht zu einem Anstieg der Laktatspiegel. Gleichzeitig sind diese Patienten nicht in der Lage, eine längere Belastungsdauer durchzustehen. Sollte ein Laktatmangel eine fehlende oder verminderte Fettsäureaufnahme bedingen?

V. Zusammenfassung

Die Untersuchung über den Einfluß auf den Muskelstoffwechsel und das Verhalten des Insulin erbrachte folgende Ergebnisse :

1. Die kurzfristige Belastung der Unterarmmuskulatur führte zu einer erhöhten Glucose- und Fettsäureaufnahme.

2. Die Laktatabgabe der Muskulatur war unter dem Arbeits- einfluß enorm gesteigert.

3. Die Muskulatur gab während Arbeit vermehrt Glycerin ab.

4. Unter Belastung kam es zu einer Freisetzung von Insulin, die zu einer Erhöhung des venösen Insulingehaltes führte.

Bei der Untersuchung des Einflusses der Milchsäure auf den Stoffwechsel der ruhenden Unterarmmuskulatur fanden wir folgende Ergebnisse :

1. Die Laktatinfusion führte zu einer signifikanten Erhöhung des venösen Laktatspiegels, bei konstanten arteriellen Laktatwerten.

2. Die Glucoseaufnahme war unter Milchsäureeinfluß mäßig erhöht.

3. Die Pyruvatabgabe blieb unverändert.

4. Die Fettsäureaufnahme war unter Laktat signifikant erhöht .

5. Während der Laktatinfusion kam es zu einem venösen Abfall der Glycerinspiegel und Verminderung der Glycerinabgabe.

6. Gleichzeitig kam es zu einer verstärkten Abgabe von β -Hydroxybutyrat.

7. Insulin wurde während der Laktatinfusion vermehrt in das Gewebe aufgenommen.

VI. Literaturverzeichnis

- Ahlborg B. , J. Bergström, L-G. Ekelund, E. Hultmann: Muscle Glycogen and Muscle Elektrolytes During Prolonged Physical Exercise. Acta Physiol. Scand. 70 (1967) 129
- Andres R., M.A. Baltzan, G. Cader, K. L. Zierler: Effect of Insulin on Carbohydrate Metabolism and on Potassium in the Forearm of Man. J. clin. Invest. 41 (1962) 108
- Andres R. , G. Cader, K. L. Zierler: The Quantitative Minor Role of Carbohydrate in Oxidative Metabolism by Skeletal Muscle in Intact Man in the Basal State, Measurements of Oxygen and Glucose Uptake and Carbon Dioxide and Lactate Production in the Forearm. J. clin. Invest. 35 (1956) 671
- Bennett G.V. , P. Cuatrecasas: Insulin receptor of Fat Cells in Insulin Resistant Metabolic States. Science 176 (1972) 4036
- Bergström J. , E. Hultmann: Muscle Glycogen Synthesis after Exercise: An Enhancing Factor localised to the Muscle Cells in Man. Nature 210 (1966) 309
- Bergström J. , E. Hultmann: A Study of the Glycogen Metabolism During Exercise in Man. Scand. J. clin. Invest. 19 (1967) 218
- Cahill G.F. : Physiology of Insulin in Man. Diabetes 20 (1972) 785
- Carlson A. , L-G. Ekelund, L. Orö: Studies on Blood Lipids During Exercise. IV. Arterial Concentrations of Plasma Free Fatty Acids and Glycerol During and After Prolonged Exercise in Normal Man. J. lab. and clin. Invest. 61 (1963) 724
- Chapler C.K. , W. N. Stainsby : Carbohydrate Metabolism in Contracting Dog Skeletal Muscle in Situ. Amer. J. of Physiol. 215 (1968) 995

- Christensen N. J. , H.Ørskov: The Relationship between Endogenous Insulin Concentration and Glucose Uptake in the Forearm Muscles of Nondiabetics. J. clin. Invest. 47 (1968) 1262
- Couturier E. , E. Rasio, V. Conard: Insulin Plasma and Lymph and Tissue Glucose Uptake in the Exercising Hind Limb of the Dog. Horm. and Met. Res. 3 (1971) 382
- Cuatrecasas P. : The Insulin Receptor. Diabetes 21 Suppl.2 (1972) 396
- Czok R. , W. Lamprecht: in H.U. Bergmeyer Methoden der enzymatischen Analyse. Verlag Chemie Bd. II (1970) 1407
- Dieterle C. : Zum Muskelstoffwechsel. Substrataufnahme bei Gesunden unter Grundumsatzbedingungen bei kurzzeitiger Belastung. Dissertation (1970)
- Dieterle P. , P. Bannholzer, R. Dieterle, J. Henner, K.Schwarz: The Influence of Lactate on Muscle Metabolism. Horm. and Met. Res. 3 (1971) 340
- Dieterle P. ,K-H.-Gmeiner, J. Henner, C. Dieterle, K.Schwarz: Evidence for the Peripheral Release of Insulin During Muscular Work in Man. Horm. and Met. Res. 4 (1972) 54
- Dieterle P. , C.Wülfert-Heldrich, J. Henner, K.Schwarz: Erfahrungen mit einer Kolorimetrischen Methode zur Bestimmung der nicht-veresterten Fettsäuren im Serum. Z. f. klin. Chemie und klin. Biochemie 5, (1968) 153
- Duncombe W.G. : The Colorimetric Determination of Non-Esterified Fatty Acids in Plasma. Clin. Chem. Acta 9 (1964) 122
- Ehrhardt F. , A.Souvatzoglou, P.C.Scriba : Qualitätskontrolle in der Endokrinologischen Notfallsdiagnostik unter besonderer Berücksichtigung radioimmunologischer Bestimmungen. In : Methodische Fortschritte im medizinischen Laboratorium Bd. IV Hrsg. A. Engelhardt, R. Merten Verlag Chemie (in Vorbereitung)
- Estes E.H. , D.Bogdonoff, S.J. Friedberg, W.R. Harlan jr. , D.L. Trout : The Effect of Insulin on Non-Esterified Fatty Acid Release from Human Leg. J. clin. Invest. 38 (1959) 2131

- Frank N.N. , N.Haberern: The Effect of Handgrip and Exercise on Systolic Time Intervals in Human Subject. Amer. J. Med. Science 261 , 4 (1971) 219
- Franckson J.R.M. , R.Vanroux, R. Leclerq, H.Brunnengraber H.A.Ooms : Labelled Insulin Catabolism and Pancreatic Responsivness During Long-Term Exercise in Man. Horm. and Met. Res. 3 (1971) 366
- Frederickson D.S. , R.S.Gordon jr. : The Metabolism of Albumin-Bound C¹⁴-Labelled Unesterified Fatty Acids in Normal Human Subjects. J. clin. Invest. 37 (1958)1504
- Friedberg S.J. , R.F.Klein, D.L. Trout, M.D.Bogdonoff,E.H.Estes The Characteristics of the Peripheral Transport of C¹⁴-Labelled Palmitic Acids. J.clin. Invest. 39(1960) 1511
- Froesch E.R. : Die Insulinwirkung auf das Fettgewebe in:Handbuch des Diabetes Mellitus Hrsg. E.F.Pfeiffer Verlag Lehmann (1969) 495
- Garratt C.J. , W.J.H.Butterfield, M.E.Abrams, G.Sterky, M.J.Whichelow : Effect of Exercise on Peripheral Uptake of J¹³¹ Jodo-Insulin and Glucose in Nondiabetics. Metabolism 21 (1972) 36
- Gerich J.R. , J.H.Karam, P.H.Forsham : Reciprocal Adrenergic Control of Pancreatic Alpha and Beta-Cell Function in Man. Diabetes 21 Suppl. 1 (1972) 332
- Goldstein M.S. : Muscular Exercise and Subsequent Glucose Utilization. On The Nat. and Treatm. of Diab.S.308(1965) From B.S. Leibel, G.A.Wrenshall: V Excerpta Med. Foundation Amsterdam
- Gollnick P.D. : Exercise, Adrenergic Blokage, and Free Fatty Metabolization. Amer. J.Physiol. 213, 3 (1967) 734
- Gourley D.R.H. , K.C.Fisher : Role of Lactate in the Stimulation of the Oxygen Consumption of the Frog Muscle by Insulin. Can. J.Physiol. and Pharm.42 (1964)139
- Havel R.J. , A.Naimark, C.F. Borchgrevink : Turnover Rate and Oxidation of FFA of Blood Plasma ln Man During Exercise, Studies During Continuous Infusion of Palmitate-1-C¹⁴. J.clin. Invest. 42 (1963) 1054

- Hazlewood C.F. , K.L.Zierler : Insulin-Induced Hyperpolarisation of the Skeletal Muscle from Normal and Hypophysectomized Rats. John Hopkins Medical J. 121 (1967)
- Helmreich R. , S. Karparkin, C.F.Cori: Regulation of Glycolysis in Skeletal Muscle. In: Control of Glycogen Metabolism Ciba Foundation Symp. London (1964) Churchill Ltd.
- Hirche H.J. , S. Koike : Hemmung der Glucoseaufnahme im Herzmuskel narkotisierter Hunde durch hohe arterielle Milchsäurekonzentrationen. Pflügers Archiv 293(1967)199
- Hohorst: L-Laktat Bestimmung mit LDH und DPN in : H.U.Bergmeyer, Methoden der enzymatischen Analyse S266 (1962)
- Hudlicka O. : Uptake of Substrates in Isolated Contracting Muscle in Situ, Biochemistry of Exercise. Kongress Stockholm (1970)
- Hultmann E. , J. Bergström : Muscle Glycogen Synthesis in Relation to Diet Studied in Normal Subjects. Acta Med. Scand. 182 (1967) 109
- Hultmann E. , J. Bergström, N.McLennan-Anderson : Breakdown and Resynthesis of Phosphorylcreatinin and ATP in Connection with Muscular Work in Man. Scand. J. clin. Lab.19(1967)56
- Hultmann E. : Effect of Variations in Diet on the Resynthesis of Muscle Glycogen after Exercise. Scand. J.clin. Invest. Suppl. 94 (1967) 23
- Hultmann E. : Effect of Exercise on the Skeletal Muscle's Glycogen and Potassium Store, and on the Carbohydrate of the Liver. Scand.J.clin. Invest. Suppl.94 (1967) 31
- Hultmann E. : Role of Liver in Carbohydrate Metabolism During Exercise. Scand. J.clin Invest. Suppl. 94 (1967) 33
- Issekutz B. , H.I.Miller, K.Rodahl : Lipid and Carbohydrate Metabolism During Exercise. Fed. Proceed. 25 (1966) 1415
- Issekutz B. , W.M.Bortz, H.I.Miller, P.Paul : Turnover Rate of Plasma Free Fatty Acids in Humans and in Dogs. Metabolism 16 (1967) 1001

- Issekutz B. , H.Miller, P.Paul, K.Rodahl, : Source of Fat Oxidation in Exercising Dog. Amer.J.Physiol.207 (1964) 583
- Jorfeldt L. , J.Wahren, : Human Forearm Muscle Metabolism During Exercise V. Quantitative Aspects of Glucose Uptake and Lactate Production During Prolonged Exercise. Scand.J.clin. and lab. Invest. 26 (1970) 73
- Keul J. , E.Doll, D.Keppler: Muskelstoffwechsel. Wissenschaftliche Schriftenreihe des Deutschen Sportbundes (1969) Verlag Johann A. Barth München
- Kono T. : Destruction of Insulin Effector System of Adipose Tissue Cells by Proteolytic Enzymes. J.Biol.Chem. 244 (1969) 21
- Kreutz F.H. : Enzymatische Glycerinbestimmung. Klin.Wschr.7(1962) 362
- Kris A.O., R.E.Miller, F.E.Wherry, I.W.Mason : Inhibition of Insulin Secretion by Infused Epinephrine in Rhesus Monkey. Endocrinology 78 (1966) 87
- Lambert B. , B.C.J.Sutter, C.Jacquemin : Effect of Iodination on the Biological Activity of Insulin. Horm. and Met.Res. 4 (1972) 149
- Larner J. : Insulin and Glycogen Synthase. Diabetes 21 Suppl.2 (1972) 428
- Levine R. : The Action of Insulin at the Cell Membrane. Amer.J. Med. 40 (1966) 691
- Lindbjerg I. , O.Munck, N.A.Lassen : Skeletal Muscle Blood Flow Determined by Intramuscular Injection of Xe¹³³. In: Radioaktive Isotope in Klinik und Forschung Verlag Urban u.Schwarzenberg München Bd IV (1965)222
- Lukens F.D.W. : Insulin and Protein Metabolism. Diabetes 13 (1963) 451
- Mahler R. , W.S.Stafford, M.E.Tarrant, J.Ashmore : The Effect of Insulin on Lipolysis. Diabetes 13 (1963) 3
- Mellander S. : Tissue Osmolality as a Mediator of Exercise Hyperemia. Scand.J.clin. and lab.Invest. 29 (1972) 139

- Metzger P. , C.Rogister, A.Tinant, V.Conard : The Influence of Muscular Exercise on Glucose Utilization
Diabetologica 8 (1972) Abstract 58
- Miller H. , B.Issekutz, K.Rodahl : Effect of Exercise on the Metabolism of Fatty Acids in the Dog. *Amer.J.Physiol.* 205 (1963) 167
- Moxness R.E. , G.D.Molnar, W.F.Mc Guskin : Exercise and Blood Glucose Concentration in Intact and Pancreatectomized Dogs. *Diabetes* 13 (1964) 37
- Muir G.G. , D.A.Chamberlain, D.T.Pedoe: Effects of β -Sympathetic Blockade on Non-Esterified Fatty Acids and Carbohydrate Metabolism at Rest and During Exercise. *The Lancet* II (1969) 930
- Pette D. : Energieliefernder Stoffwechsel des Muskels unter zellphysiologischem Aspekt. Sonderdruck aus Symposium über progressive Muskeldystrophie (1966) Springer Verlag, Berlin HD NY S.492
- Pette D. : Plan und Muster im zellulären Stoffwechsel. *Die Naturwissenschaften* 52 (1965) 597
- Pilkis S.J. , R.A.Johnson, C.R.Park : Characterization of the Insulin Receptor of Rat Liver Cell Membran.
Diabetes 21 Suppl. 1 (1972) 335
- Pruett E.D.R. : Effect of Exercise on Glucose and Insulin Response to Glucose Infusion. *Scand.J.clin. and lab. Invest.* 26 (1970) 277
- Pruett E.D.R. : Glucose and Insulin During Prolonged Work Stress in Man Living on Different Diets.
J.Appl.Physiol. 28 (1970) 199
- Rabinowitz D. , G.A.Klassen, K.L.Zierler : Effect of HGH on Muscle and Adipose Tissue Metabolism in the Forearm of Man. *J.clin. Invest.* 44 (1965) 51
- Randle P.J. : The Mechanism of Action of Insulin: Effects of Insulin on Muscle Tissue. In : *Handbuch des Diabetes Mellitus*, Verlag Lehmann München (1969) 477
- Randle P.J. , P.J.England, M.R. Denton : Control of Tricarboxylate Cycle and its Interaction with Glycolysis During Acetate Utilization in Rat Heart. *Biochem.J.* 117 (1970) 677

- Randle P.J. , P.B.Garland, E.A.Newsholme : The Glucose-Fatty-Acid Cycle. The Lancet I (1963) 785
- Rasio E. , W.Malaisse, J.R.M.Franckson, V.Conard : Serum Insulin During Acute Muscular Exercise in Normal Man. Arch.Int.Pharmacodynamics 160 (1966) 485
- Rasio E.A. : The Displacement of Insulin from Blood Capillaries Diabetologica 5 (1969) 416
- Rehbinder D. : Biochemistry of Lactic Acid. In : Lactic Acid Verlag Chemie Weinheim (1971)
- Reinheimer W. , P.C.Davidson, M.J. Albrink : Effect of Moderate Exercise on Plasma Glucose, Insulin and Free Fatty Acids During OGTT. J. clin. and lab. Med. 71 (1968)429
- Saha J. , R. Lopez-Mandragon, H.T.Nahara : Effect of Epinephrine on Permeability Sugar and on the Production of Free Glucose in Skeletal Muscle. J. Biochem. 243 (1968) 521
- Schulz B. , D. Michaelis, R.Michael, H.Schäfer , E.Jutzi: Muskularbeit und Diabetes Mellitus ; Substrat- und Metabolitveränderungen im Blut durch akute Arbeitsbelastung bei Diabetikern vom stabilen und labilen Stoffwechseltyp. Dtsch. Ztschr. f. Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten 29 (1969) 357
- Slein M.W. , G. T. Cori, C.F. Cori : J.Biol. Chem.186 (1950)117
- Sutton J.R. , J.D. Young, L. Lazarus, J.B. Hickie, J.Maksvyties : The Hormonal Response to Physical Exercise Austr. Ann. Med. 18 (1969) 84
- Szabo A.J. , R.J. Mahler, O. Szabo : Glucose Uptake by the Isolated Perfused Rat Hind Limb During Rest and Exercise. Horm. and Met. Res. 1 (1969) 156
- Szabo O. , A. J. Szabo, R.J. Mahler : Influence of Exercise upon Serum Factors and its Secondary Effects on Glucose Utilization by the Resting Muscle. Horm. and Met. Res. 4 (1972) 139

Wahren J. : Human Forearm Muscle Metabolism During Exercise
IV. Glucose Uptake at Different Work Intensities
Scand. J. clin. and lab. Invest. 25 (1970) 129

Whichelow W. J. , W.J.H. Butterfield, M.E.Abrams, G.Sterky,
C.J.Garrat : The Effect of Mild Exercise on Glucose
Uptake in Human Forearm Tissues in the Fasting State
and After Oral Glucose Administration.Met.17 (1968) 84

Wieland O. , E. Siess, F.H. Schulz-Wethmar, H.J.Funcke,
C.Patzelt : Pyruvatstoffwechsel und Insulinmangel
In : Biochemie und Klinik des Insulinmangel
Verlag Thieme Stuttgart (1970) 72

L e b e n s l a u f

Am 14.10.1948 wurde ich als zweiter Sohn meiner Eltern, Louise Birkner geb. Nehls und Erwin Birkner, in Kulmbach geboren. Nach der Umsiedlung nach München besuchte ich von 1954 - 1958 die Grundschule in München. Nach dem Besuch des neusprachlichen Oskar-von-Miller Gymnasium legte ich im Juli 1968 an dieser Schule die Reifeprüfung ab.

Im Wintersemester 1968/69 nahm ich das Medizinstudium an der Philipps-Universität Marburg auf. Im September 1969 legte ich in Marburg die naturwissenschaftliche Vorprüfung ab.

Nach weiteren vorklinischen Semestern in Marburg, Erlangen und München bestand ich im April 1971 die ärztliche Vorprüfung vor dem Prüfungsausschuß der Universität München.

Dort setzte ich das klinische Studium fort. Im Frühjahr 1974 werde ich mich voraussichtlich der ärztlichen Prüfung unterziehen.

